

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 15 mg тегафур (tegafur), 4,35 mg гимерацил (gimeracil) и 11,8 mg отерацил (oteracil) (като монокалий).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 70,2 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Капсулата е с непрозрачно бяло тяло и непрозрачна кафява капачка с отпечатано „ТС448“ в сив цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Teysuno е показан при възрастни:

- за лечение на рак на стомаха в напреднал стадий, когато се прилага в съчетание с цисплатин (вж. точка 5.1).
- Като монотерапия или в комбинация с оксалиплатин или иринотекан, със или без бевацизумаб, за лечение на пациенти с метастатичен колоректален рак, за които е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин, поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност, която се проявява в адювантна или метастатична среда

4.2 Дозировка и начин на приложение

Teysuno трябва да се назначава само от квалифициран лекар с опит в лечението на раковоболни пациенти с антинеопластични лекарствени продукти.

На пациентите трябва да се осигурят рецепти за амбулаторно лечение с антиеметични и антидиарийни лекарствени продукти.

Телесната повърхност на пациента трябва да се изчисли отново и дозата на Teysuno съответно да се коригира, ако теглото на пациента се е увеличило или намалило с $\geq 10\%$ спрямо това, което е използвано при предшестващото изчисление на телесната повърхност, а промяната очевидно не се дължи на задържане на течности.

Дозировка

Рак на стомаха в напреднал стадий, когато се приема в комбинация с цисплатин.

Стандартната препоръчвана доза Teysuno, когато се прилага в съчетание с цисплатин, е 25 mg/m² (изразено като съдържание на тегафур) два пъти на ден, сутрин и вечер, в продължение на 21 дни последователно, последвани от 7 дни почивка (1 лечебен цикъл). Този лечебен цикъл се повтаря на всеки 4 седмици.

Стандартните и намалените дози на Teysuno и цисплатин, както и изчисленията въз основа на телесната повърхност (body surface area, BSA) за дозите Teysuno, приложени в съчетание с цисплатин, са представени съответно в таблица 1 и таблица 2.

Препоръчаната доза цисплатин при тази схема е 75 mg/m², приложена чрез интравенозна инфузия един път на всеки 4 седмици. Приложението на цисплатин трябва да бъде прекратено след 6 цикъла без спиране на приема на Teysuno. Ако цисплатинът се спре преди 6 цикъла, то самостоятелното лечение с Teysuno може да бъде възобновено, когато се покрият критериите за възобновяване на лечението.

Пациентите, лекувани с Teysuno в съчетание с цисплатин, трябва да бъдат строго наблюдавани и трябва често да се извършват лабораторни изследвания, включващи хематология, чернодробна и бъбречна функция и серумни електролити. Лечението трябва да бъде преустановено, ако се наблюдава прогресиране на заболяването или непоносима токсичност.

Направете справка с кратката характеристика (КХП) на цисплатин за хиперхидратация преди лечението.

Дози на Teysuno при рак на стомаха в напреднал стадий

Таблица 1: Стандартна доза и позволени намаления на дозата за Teysuno и/или за цисплатин при рак на стомаха в напреднал стадий

Лекарствен продукт	Стандартна доза (mg/m ²)		Намаление на дозата 1 (mg/m ²)		Намаление на дозата 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
и/или					
Цисплатин	75	→	60	→	45
^a Изразено като съдържание на тегафур.					

Изчисления на дозата на Teysuno при рак на стомаха в напреднал стадий

Таблица 2: Изчисления на стандартна и намалена доза при рак на стомаха в напреднал стадий според телесната повърхност (m²)

Доза на Teysuno	Всяка доза в mg (всяко прилагане) ^a	Обща дневна доза в mg ^a	Брой капсули за всяка доза (2 дози/ден)	
Стандартна доза ^a : 25 mg/m ²			15 mg капсула ^a (кафява/бяла)	20 mg капсула ^a (бяла)
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Първо намаление на доза^a: на 20 mg/m²				
BSA ≤ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Второ намаление на доза^a: на 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1

BSA $\leq 1,29 \text{ m}^2$	15	30	1	0
BSA да се изчислява до 2 знака след десетичната запетая. ^a Изразено като съдържание на тегафур.				

- Метастатичен колоректален рак, като монотерапия или в комбинация с оксалиплатин или иринотекан, със или без бевацизумаб, за лечение на пациенти, при които е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин, поради синдрома ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност

Предложената доза, в mCRC, за монотерапия е 30 mg/m^2 b.i.d. дни 1-14 с пауза от една седмица ($\pm$ бевацизумаб $7,5 \text{ mg/kg}$ в ден 1). За комбинирана терапия (с оксалиплатин или иринотекан) се препоръчва прием на 25 mg/m^2 b.i.d. дни 1-14, последвано от едноседмична пауза.

Дози на Teysuno при метастатичен колоректален рак

Таблица 3а: Стандартна доза и разрешено понижение на дозата при монотерапия с Teysuno на метастатичен колоректален рак

Лекарствен продукт	Стандартна доза (mg/m^2)		Намаление на дозата 1 (mg/m^2)		Намаление на дозата 2 (mg/m^2)
Teysuno	30^a	→	25^a	→	20^a
^a Изразено като съдържание на тегафур					

Таблица 3б: Стандартна доза и разрешено понижение на дозата при комбинирана терапия с Teysuno на метастатичен колоректален рак

Лекарствен продукт	Стандартна доза (mg/m^2)		Намаление на дозата 1 (mg/m^2)
Teysuno	25^a	→	$20^{a,c}$
и/или			
Оксалиплатин ^{b,c,d}	130	→	100^e
Иринотекан ^{c,d}	$150-225^f$	→	g
^a Изразено като съдържание на тегафур. ^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72. ^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885. ^d Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscript Submitted 2021</i> . ^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388. ^f Тъй като оптималната доза иринотекан не е известна и се използва в комбинация с Teysuno в диапазон между $150-225 \text{ mg/m}^2$, най-подходящият опит идва от дозирането на иринотекан на $180-200 \text{ mg/m}^2$ ^g Не може да се направи препоръка и намаляването на дозата ще зависи от началната доза			

Изчисление на доза на Teysuno при метастатичен колоректален рак

Таблица 4: Изчисление на стандартна и понижена доза според телесната повърхност (m²) при метастатичен колоректален рак

Доза на Teysuno	Всяка доза в mg (всяко прилагане) ^a	Обща дневна доза в mg ^a	Брой капсули за всяка доза (2 дози/ден)	
Стандартна доза ^a : 30 mg/m ²			15 mg капсула ^a (кафява/бяла)	20 mg капсула ^a (бяла)
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2,10 - 2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90 - 2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70 - 1,89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,50 - 1,69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,30 - 1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Първо намаление на доза^a: на 25 mg/m²[#]				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 - 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 - 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 - 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 - 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 - 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Второ намаление на доза^a: на 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 - 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 - 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 - 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1

BSA трябва да се изчислява до 2 знака след десетичната запетая.
^a Изразено като съдържание на тегафур.
 Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93
[#] 25 mg/m² е стандартна доза в случай на комбинирана терапия с оксалиплатин или иринотекан

Коригиране в хода на лечението

Общо

Токсичността, дължаща се на приложението на Teysuno, трябва да бъде лекувана със симптоматични средства и/или прекъсване на лечението или намаление на дозата. Пациентите, приемащи Teysuno, трябва да са информирани за рисковете и да са инструктирани да се свържат незабавно с лекаря си, ако се прояви умерена или тежка токсичност.

Дозите, пропуснати поради токсичност, не се компенсират, а ако пациентът повърне след приемане на дозата, тази доза не трябва да се компенсира.

След като дозата на Teysuno е била намалена веднъж, тя не трябва да се увеличава отново.

Критерии за промяна на дозата на Teysuno

Промените на дозата поради токсичност трябва да стават в съответствие с таблици 1, 3, 5, 6 и 7. В случай на токсичност могат да се направят максимум две последователни намаления на дозата за всеки лекарствен продукт така, както е описано в таблица 1, при рак на стомаха в

напреднал стадий, и в таблица 3, при метастатичен колоректален рак. Всяко от намаленията на дозата понижава дозата с около 20-25%.

В случай на рак на стомаха в напреднал стадий вижте таблица 2 за подробности относно броя капсули Teysuno, които трябва да се приемат за всяко дозово ниво.

В случай на метастатичен колоректален рак вижте таблица 4 по отношение на подробности, свързани с броя капсули Teysuno, които да се приемат при всяко дозово ниво. Относно минималните критерии за възобновяване на лечението с Teysuno вижте таблица 8.

Промените в дозите на Teysuno при токсичност, когато се прилага в съчетание с цисплатин, могат да се осъществят по два начина.

В хода на 4-седмичен цикъл на лечение

Teysuno трябва да се дава само от ден 1 до 21 на всеки цикъл, т.е. лечението не трябва да се прилага от ден 22 до 28 на цикъл. Пропуснатите дни лечение в един цикъл, когато приемът на лекарствения продукт е прекратен поради токсичност, не трябва да бъдат компенсирани.

В хода на лечебен цикъл коригирането на дозата трябва да се извършва за всеки отделен лекарствен продукт, за който се смята, че е причинно свързан с токсичността, ако такова разграничение е възможно. Ако се приеме, че и двата лекарствени продукта причиняват токсичността или е невъзможно да се направи разграничение, тогава дозата и на двата продукта трябва да се намали в съответствие с таблицата за препоръчваното намаление на дозата.

При започване на последващи цикли на лечение

Ако има показания за отлагане на лечение с Teysuno или цисплатин, тогава приложението на двата лекарствени продукта трябва да се отложи, докато изискванията за повторно включване на двата лекарствени продукта бъдат изпълнени, освен ако един от тези продукти не е бил спрян окончателно.

Промени в дозата на Teysuno поради нежелани реакции, с изключение на хематологична и бъбречна токсичност.

Таблица 5: Таблица за намаление на дозата на Teysuno поради обща токсичност, свързана с лечението, с изключение на хематологична и бъбречна токсичност

Степени на токсичност ^a	Промени в дозата на Teysuno в рамките на лечебен цикъл от 21 дни	Коригиране на дозата на Teysuno за следващо прилагане/следващ цикъл
Степен 1		
Всяка проява	Лечението се запазва при същото дозово ниво	Няма
Степен 2^{b,c}		
Всяка проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Няма
Степен 3 или по-висока^c		
Първа проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Намалява се с 1 дозово ниво спрямо предходното
Втора проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Намалява се с 1 дозово ниво спрямо предходното
Трета проява	Спиране на лечението	Спиране на лечението

^a Според Общите терминологични критерии за нежелани реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) на Програмата за оценка на лечението на рака (Cancer Therapy Evaluation Program), Национален институт по рака на САЩ (US National Cancer Institute), версия 3.0.

^b За степен 2 гадене и/или повръщане антиеметичното лечение трябва да бъде оптимизирано преди спиране на Teysuno.

^c По лична преценка на лекуващия лекар пациентът може да продължи с лечението без намаление или преустановяване поради нежелани реакции (независимо от степента), за които се счита, че е малко вероятно да станат сериозни или животозастрашаващи (например алопеция, промени в половата функция и суха кожа).

Промени в дозата при бъбречна токсичност

Преди началото на лечението в ден 1 за всеки цикъл трябва да се определя креатининовия клирънс (CrCl).

Таблица 6: Промяна в дозата на Teysuno и цисплатин в съответствие със стойностите на креатининовия клирънс в началото на цикъл на лечение

Креатининов клирънс	Промяна в дозата на Teysuno в началото на цикъла на лечение	Промяна в дозата на цисплатин в началото на цикъла на лечение
≥50 ml/min	Без промяна в дозата	Без промяна в дозата
от 30 до 49 ml/min	Начало на лечението с 1 ниво намаление на дозата	Начало на лечението с 50% намаление на дозата спрямо предходния цикъл
<30 ml/min ^a	Прекратяване на лечението до достигане на критерия за възобновяването му (≥30 ml/min), след което лечението започва с 1 ниво намаление на дозата	Прекратяване на лечението с цисплатин до достигане на критерия за възобновяването му (≥30 ml/min), след което лечението започва с 50% намаление на дозата спрямо предходния цикъл
^a Лечение на пациенти със CrCl<30 ml/min не се препоръчва, освен ако ползите от лечението с Teysuno значително надвишават рисковете. За упътване, вижте <u>Промени в дозата при специални популации/бъбречно увреждане</u> .		

Промени в дозата при хематологична токсичност

Таблица 7: Хематологична токсичност, при която лечението с Teysuno трябва временно да се преустанови

Единици	Неутрофили	Тромбоцити	Хемоглобин	Промяна в дозата на Teysuno
IU	<0,5 x 10 ⁹ /l	<25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Прекратяване на лечението до достигане на критерия за възобновяването му (вж. таблица 8), след което лечението се възобновява с 1 ниво намаление на дозата.

Критерии за възобновяване на лечението с Teysuno

Таблица 8: Минимални критерии за възобновяване на лечението с Teysuno след спирането му поради токсичност

Нехематологична	Хематологична
Изходна или от степен 1	Брой на тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$
Изчислен креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Хемоглобин $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
CrCl трябва да бъде изчислен в началото на всеки цикъл преди започване на лечението с Teysuno на ден 1.	
^a Лечение на пациенти със CrC $< 30 \text{ ml/min}$ не се препоръчва, освен ако ползите от лечението с Teysuno значително надвишават рисковете. За упътване, вижте <u>Промени в дозата за специални популации/бъбречно увреждане</u> .	

Промени в дозата за специални популации

Бъбречно увреждане

- Леко бъбречно увреждане (CrCl от 51 до 80 ml/min)

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

- Умерено бъбречно увреждане (CrCl от 30 до 50 ml/min)

Препоръчаната стандартна доза при пациенти с умерено бъбречно увреждане е 20 mg/m^2 два пъти дневно (изразено като съдържание на тегафур) (вж. точки 4.8 и 5.2).

- Тежко бъбречно увреждане (CrCl по-нисък от 30 ml/min)

Приложението на Teysuno не се препоръчва, поради възможна по-висока честота на нежелани реакции на кръвната и лимфната системи, освен ако ползите несъмнено надхвърлят рисковете (вж. точки 4.4 и 4.8), въпреки че би могло да се очаква приблизително сходна дневна експозиция на 5-FU, при пациенти с тежко бъбречно увреждане, на доза от 20 mg/m^2 веднъж дневно, в сравнение с 30 mg/m^2 два пъти дневно, при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.2).

Няма налични данни по отношение на прилагането на Teysuno при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ диализа (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

И при двете показания не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти на възраст ≥ 70 години (вж. точка 4.8).

При по-уязвими пациенти в старческа възраст, в случай на метастатичен колоректален рак и когато продължаването на лечението с друг флуоропиримидин е невъзможно поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност, препоръчителната доза е 20 mg/m^2 (изразена като съдържание на тегафур) два пъти дневно, сутрин и вечер, в продължение на 14 последователни дни, последвано от 7 дни почивка, в комбинация с понижена доза оксалиплатин (100 mg/m^2 в ден 1 при 3-седмичен цикъл).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза, и при двете показания, при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Раса

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза и при двете показания, при пациенти от азиатска етническа принадлежност (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Teysuno при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена. Липсват данни. По тази причина Teysuno не трябва да се прилага при деца или юноши под 18-годишна възраст.

Начин на приложение

Капсулите трябва да се приемат с вода през устата поне 1 час преди или 1 час след хранене (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някое от активните вещества (тегафур, гимерацил и отерацил) или към някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1)
- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции при лечение с флуоропиримидини
- Известен пълен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) (вж. точка 4.4)
- Бременност и кърмене
- Тежко потискане на костния мозък (тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения; вж. точка 4.2, таблица 7)
- Краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ диализа.
- Едновременно приложение на други флуоропиримидини с Teysuno
- Скорошно или съпътстващо лечение с бривудин (вж. точка 4.4 и 4.5 за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“).
- За противопоказания за цисплатин, оксалиплатин, иринотекан и бевацизумаб направете справка в съответните кратки характеристики на продуктите (КХП).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ограничаващата дозата токсичност включва диария и дехидратация. Повечето нежелани реакции са обратими и могат да се овладеят със симптоматично лечение, прекъсване на дозата и намаления на същата.

Потискане на костния мозък

При пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, се съобщава за свързано с лечението потискане на костния мозък, включващо неутропения, левкопения, тромбоцитопения, анемия и панцитопения. Пациентите с нисък брой на белите кръвни клетки трябва да бъдат внимателно мониторираны за инфекция и за риск от други усложнения на

неутропенията и лекувани според медицинските показания (т.е. с антибиотици, гранулоцит-колониостимулиращ фактор (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)). При пациентите с нисък брой тромбоцити съществува повишен риск от кървене и трябва да бъдат внимателно мониторираны. Дозата трябва да се промени според препоръките в точка 4.2.

Реактивация на хепатит В

Приложението на Teysuno при носители на вируса на хепатит В, HBs антиген негативни или HBs антиген позитивни пациенти или HBs антиген негативни или HBs антиген позитивни пациенти може да доведе до реактивация на хепатит В.

Преди започване на лечението с Teysuno пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекция с хепатит В. Преди започване на лечението пациентите с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и тези, при които HBV теста се е позитивирал по време на лечението трябва да бъдат консултирани от специалисти по чернодробни заболявания и специалисти в лечението на хепатит В. Носители на HBV, при които се налага лечение с Teysuno, трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението за признаци и симптоми на активна HBV инфекция, като при тях се препоръчва проследяване на чернодробните функционални показатели или вирусни маркери.

Диария

Пациентите с диария трябва да бъдат внимателно мониторираны и в случай на дехидратация да бъде възстановена загубата на течности и електролити. Трябва да се прилага профилактично лечение за диария, както е показано. Стандартното антидиарийно лечение (като например лоперамид) и интравенозно прилагане на течности/електролити трябва да започне рано при развитие на диария. При настъпване на диария от степен 2 или по-висока трябва да се предприеме временно спиране/коригиране на дозата, ако симптомите персистират въпреки адекватното лечение.

Дехидратация

Дехидратацията и всички съпътстващи електролитни нарушения трябва да бъдат предотвратени или коригирани в началото. Пациентите с анорексия, астения, гадене, повръщане, диария, стоматит и стомашно-чревна обструкция трябва да се мониторира внимателно за признаци на дехидратация. Дехидратацията трябва да се овладява агресивно с рехидратиране и други подходящи мерки. Ако настъпи дехидратация втора степен (или по-висока), лечението трябва да бъде спряно незабавно и да се коригира дехидратацията. Лечението не трябва да се възобновява, докато дехидратацията и подлежащите причини за нея не бъдат коригирани или адекватно контролирани. При необходимост трябва да се направят промени в дозата при настъпване на нежеланата реакция (вж. точка 4.2).

Бъбречна токсичност

Лечението с Teysuno в комбинация с цисплатин може да е свързано с временно намаление на скоростта на гломерулна филтрация, причинено главно от преренални фактори (като например дехидратация, електролитен дисбаланс и т.н.). При пациенти, получавали Teysuno в комбинация с цисплатин са съобщени нежелани реакции от степен 3 и по-висока, като например повишен креатинин в кръвта, намален креатининов клирънс, токсична нефропатия и остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). За да се открият ранни промени в бъбречната функция в хода на лечението, трябва да се мониторира внимателно показателите за бъбречната функция (като например серумен креатинин, CrCl). Ако се наблюдава влошаване на скоростта на гломерулната филтрация, дозата на Teysuno и/или цисплатин трябва да бъде коригирана според таблица 6 и да се предприемат съответните поддържащи мерки (вж. точка 4.2).

Дехидратацията и диарията могат да засилят риска от бъбречна токсичност при цисплатин. Трябва да се приложи хиперхидратация (форсирана диуреза) съгласно КХП на цисплатин, за да се намали рискът от бъбречна токсичност, свързан с лечението с цисплатин.

Гимерацил увеличава експозицията на 5-флуороурацил (5-FU) чрез инхибиране на DPD, главният ензим за метаболизиране на 5-FU. Гимерацил се очиства основно през бъбреците (вж. точка 5.2); затова при пациенти с бъбречна недостатъчност, бъбречният клирънс на гимерацил е намален и по този начин се увеличава експозицията на 5-FU. Може да се очаква токсичността, свързана с лечението, да се засили с увеличаване на експозицията на 5-FU (вж. точка 5.2).

Тежко бъбречно увреждане

Лечение с Teysuno не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради възможна по-висока честота на нежелани реакции на кръвната и лимфната системи и възможността от неочаквано по-висока експозиция на 5-FU, в резултат на колебанията в бъбречната функция при тези пациенти, освен ако ползите несъмнено надхвърлят рисковете (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Очна токсичност

Най-честите очни нарушения, свързани с лечението, при пациенти от проучвания в Европа/САЩ, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, са нарушения на слъзните жлези (8,8%), включващи засилено съзене, сухо око и придобита дакриостеноза (вж. точка 4.8).

Повечето очни реакции ще отзвучат или ще се подобрят със спиране на лекарствения продукт и правилно лечение (поставяне на изкуствени слъзи, очни капки с антибиотик, имплантиране на стъклени или силиконови тръби в слъзните отвори или канали и/или ползване на очила вместо контактни лещи). Трябва да се положат усилия, за да се осигури ранно откриване на очни реакции, включително ранен преглед при офталмолог в случай на персистиращи или намаляващи зрението очни симптоми, като например съзене или корнеални симптоми.

Направете справка в КХП на цисплатин за очните нарушения, наблюдавани при лечението с цисплатин.

Хиперамонемия

При Teysuno е наблюдавана хиперамонемия. При пациенти, които развиват необясними неврологични симптоми (като атаксия, летаргия или промени в психичното състояние), нивата на амоняк трябва да бъдат измерени и трябва да се започне подходящо клинично лечение. Ако неврологичните симптоми на хиперамонемия се влошат до хиперамонемична енцефалопатия, трябва да се обмисли спиране на Teysuno.

Антикоагуланти, производни на кумарина

При пациенти, получаващи перорални антикоагуланти, производни на кумарина, антикоагулантният отговор трябва да се проследява внимателно (Международно нормализирано съотношение (International Normalized Ratio, INR) за протромбиново време или протромбиново време (prothrombin time, PT)) и дозата на антикоагуланта съответно да се коригира (вж. точка 4.5). Употребата на антикоагулант, произведен на кумарина, в клиничните проучвания е била свързана с повишение на INR и стомашно-чревно кървене, тенденция за кървене, хематурия и анемия при пациенти, получаващи лечение с Teysuno.

Бривудин

Бривудин не трябва да се прилага съпътстващо с Teysuno. Съобщени са случаи с летален изход след лекарствено взаимодействие с капецитабин. Трябва да има най-малко 4-седмичен период на изчакване между края на лечението с бривудин и началото на лечение с Teysuno. Лечение с бривудин може да се започне 24 часа след последната доза Teysuno (вж. точка 4.3 и 4.5). При случайно приложение на бривудин при пациенти, които се лекуват с Teysuno, трябва да се вземат ефективни мерки за намаляване токсичността на Teysuno. Препоръчва се незабавна хоспитализация. Трябва да се предприемат всички мерки за предотвратяване на системни инфекции и дехидратация.

Индуктори на DPD

Ако едновременно с Teysuno се наложи да се прилага индуктор на DPD, експозицията на 5-FU може да не достигне ефикасното ниво. Тъй като обаче понастоящем не са известни индуктори на DPD, взаимодействието на индуктор на DPD и Teysuno не може да бъде оценено.

Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD):

Активността на DPD е скоростоопределяща за катаболизма на 5-FU. (вж. точка 5.2). Затова пациентите с DPD недостатъчност са изложени на повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидини, включително, например, стоматит, диария, възпаление на лигавиците, неутропения и невротоксичност.

Токсичността, свързаната с DPD недостатъчност, обикновено се проявява по време на първия цикъл на лечение или след повишаване на дозата.

Пълна DPD недостатъчност

Пълният дефицит на DPD се среща рядко (при 0,01-0,5% от популацията на бялата раса). Пациентите с пълна недостатъчност на DPD са изложени на висок риск от животозастрашаваща или летална токсичност и не трябва да се лекуват с Teysuno (вж. точка 4.3).

Частична DPD недостатъчност

Изчислено е, че частичната недостатъчност на DPD засяга 3-9% от популацията на бялата раса. Пациентите с частична недостатъчност на DPD са изложени на повишен риск от тежка и потенциално животозастрашаваща токсичност. Трябва да се има предвид използването на намалена начална доза, за да се ограничи тази токсичност. Дефицитът на DPD трябва да се разглежда като показател, който трябва да се вземе предвид във връзка с други рутинни мерки при намаляване на дозата. Първоначалното намаляване на дозата може да повлияе на ефикасността на лечението. При липса на сериозна токсичност следващите дози може да се повишат при внимателно наблюдение.

Тестване за DPD недостатъчност

Препоръчва се фенотипно и/или генотипно тестване преди започване на лечението с Teysuno въпреки несигурността по отношение на оптималните методологии на тестване преди лечението. Трябва да се вземат предвид приложимите клинични ръководства.

Когато това изследване не е направено, неговото извършване се препоръчва за пациенти, при които се обмисля преминаването към Teysuno от друг флуоропиримидин поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност, с цел определяне дали DPD фенотипът и/или генотипът може да са изиграли роля при развитието на токсичност към друг флуоропиримидин.

Генотипна охарактеризиране на DPD недостатъчност

При тестването преди лечението за откриване на редки мутации на гена DPYD може да се установят пациенти с дефицит на DPD.

Четири варианта на DPYD с.1905 + 1G> A [известен също като DPYD * 2A], с.1679T> G [DPYD * 13], с.2846A> T и с.1236G> A/НарВ3 могат да са причина за пълна липса или намаление на ензимната активност на DPD. Други редки варианти също могат да са свързани с повишен риск от тежка или животозастрашаваща токсичност.

Известно е, че някои хомозиготни и съставни хетерозиготни мутации в локуса на гена DPYD (напр. комбинации от четирите вариации с най-малко един алел на с.1905 + 1G> A или с.1679T> G) предизвикват пълна или почти пълна липса на ензимна активност на DPD.

Пациентите с определени хетерозиготни вариации на DPYD (включително с.1905 + 1G> A, с.1679T> G, с.2846A> T и с.1236G> A / НарВ3 варианти) имат повишен риск от поява на тежка токсичност при лечение с флуоропиримидини.

Честотата на наличие на хетерозиготен с.1905 + 1G> генотип в гена DPYD при пациенти от бялата раса е около 1%; 1,1% за с.2846A> T; 2,6-6,3% за с.1236G> A/НарВ3 варианти и 0,07 до 0,1% за с.1679T> G.

Данните за честотата на четирите вариации на DPYD в други популации, различни от бялата раса, са ограничени. Понастоящем четирите вариации на DPYD (с.1905 + 1G> A, с.1679T> G, с.2846A> T и с.1236G> A/НарВ3) се считат за практически отсъстващи в популации от африкански (-американски) или азиатски произход.

Фенотипно охарактеризиране на DPD недостатъчност

За фенотипно охарактеризиране на DPD недостатъчност се препоръчва преди лечението да се измерят кръвните нива на ендогенния DPD субстрат урацил (U) в плазмата.

Повишените концентрации на урацил преди лечение са свързани с повишен риск от токсичност. Въпреки наличието на известна несигурност по отношение на праговите стойности на урацил, определящи пълен и частичен дефицит на DPD, ниво на урацил в кръвта ≥ 16 ng/ml и <150 ng/ml трябва да се счита за показателно за частичен дефицит на DPD, което е свързано с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидини. Ниво на урацил в кръвта ≥ 150 ng/ml трябва да се счита за показателно за пълна DPD недостатъчност и е свързано с риск от животозастрашаваща или летална токсичност, свързана с флуоропиримидини.

Микросателитна нестабилност (MCH)

Teysuno не е бил проучван при пациенти с рак на стомаха и MCH. Връзката между чувствителност към 5-FU и MCH при пациенти със рак на стомаха не е ясна и връзката между Teysuno и MCH при рак на стомаха не е известна.

Глюкозна/галактозна непоносимост/малабсорбция

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозна/галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Други перорални флуоропиримидини

Няма налични клинични проучвания, сравняващи Teysuno с други перорални 5-FU съединения. По тази причина Teysuno не може да се използва като заместител на други перорални 5-FU продукти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия при възрастни или педиатрични пациенти.

Бривудин

Описано е клинично значимо взаимодействие между бривудин и флуоропиримидини (напр. капецитабин, 5-флуороурацил, тегафур), което е резултат от инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата от бривудин. Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидин, е потенциално летално. Поради това бривудин не трябва да се прилага съпътстващо с Teysuno (вж. точка 4.3 и 4.4). Трябва да има поне 4-седмичен период на изчакване между края на лечението с бривудин и началото на лечение с Teysuno. Лечение с бривудин може да се започне 24 часа след последната доза Teysuno.

Други флуоропиримидини

Едновременното прилагане на други флуоропиримидини, като например капецитабин, 5-FU, тегафур или флуцитозин, може да доведе до допълнителна токсичност и е противопоказано. Препоръчва се минимален период на очистиране от 7 дни между приложение на Teysuno и други флуоропиримидини. Периодът на очистиране, описан в КХП на другите флуоропиримидинови лекарствени продукти, трябва да се спазва, ако трябва да се приложи Teysuno след други флуоропиримидинови лекарствени продукти.

Инхибитори на CYP2A6

Тъй като CYP2A6 е основният ензим, отговорен за превръщането на тегафур в 5-FU, едновременното прилагане на известен инхибитор на CYP2A6 и Teysuno трябва да бъде избягвано, тъй като ефективността на Teysuno може да бъде намалена (вж. точка 5.2).

Фолинат/фолинова киселина

Няма данни за едновременното прилагане на фолинова киселина с Teysuno в комбинация с цисплатин. Метаболитите на фолинат/фолинова киселина обаче образуват третична структура с тимидилат синтазата и флуородеоксиуридин монофосфата (fluorodeoxyuridine monophosphate, FdUMP), като потенциално засилват цитотоксичността на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като е известно, че фолиновата киселина засилва активността на 5-FU.

Нитроимидазоли, включително метронидазол и мизонидазол

Липсват данни за едновременното прилагане на нитроимидазоли с Teysuno в комбинация с цисплатин. Нитроимидазолите обаче могат да намалят клирънса на 5-FU и по този начин да увеличат плазмените нива на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като съвместното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

Метотрексат

Липсват данни за едновременното прилагане на метотрексат с Teysuno в комбинация с цисплатин. Метотрексат полиглутамат обаче инхибира тимидилат синтазата и дихидрофолат редуктазата, като потенциално повишава цитотоксичността на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като съвместното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

Клозапин

Липсват данни за едновременното прилагане на клозапин с Teysuno в комбинация с цисплатин. Все пак, поради възможни адитивни фармакодинамични ефекти (миелотоксичност), се препоръчва повишено внимание, тъй като едновременното прилагане може да засили риска от и тежестта на хематологичната токсичност на Teysuno.

Циметидин

Липсват данни за едновременното прилагане на циметидин с Teysuno в комбинация с цисплатин. Едновременното прилагане обаче може да намали клирънса, като по този начин увеличи плазмените нива на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

Антикоагуланти, производни на кумарина

Активността на антикоагулантите, производни на кумарина, се засилва от Teysuno. Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното прилагане на Teysuno и антикоагуланти, производни на кумарина, може да увеличи риска от кървене (вж. точка 4.4).

Фенитоин

Флуоропиримидините могат да повишат плазмената концентрация на фенитоина, когато се прилагат едновременно с фенитоин, като причиняват фенитоинова токсичност. Препоръчва се често мониториране на кръвните/плазмените нива на фенитоин, когато се прилагат едновременно Teysuno и фенитоин. Ако е показано, дозата на фенитоин трябва да се коригира в съответствие с КХП на фенитоин. Ако се развие фенитоинова токсичност, трябва се предприемат съответни мерки.

Други

Въз основа на неклинични данни, алопуринол може да намали противотуморната активност поради потискане на фосфорилирането на 5-FU. По тази причина едновременното прилагане с Teysuno трябва да се избягва.

Храна

Приемането на Teysuno с храна намалява експозицията на отерацил и гимерацил, с по-изразен ефект при отерацил, отколкото при гимерацил (вж. точка 5.2). Той може да се приема с вода поне 1 час преди или 1 час след хранене (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене / Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват бременност, докато са подложени на лечение с този лекарствен продукт.

Контрацептивни мерки трябва да бъдат вземани от пациентите мъже, по време на и до 3 месеца след спиране на лечението с Teysuno.

Контрацептивни мерки трябва да бъдат вземани от пациентите жени, по време на и до 6 месеца след спиране на лечението с Teysuno.

Бременност

Teysuno е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3). Докладвани са случаи на фетални малформации. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност. Също както други флуоропиримидини, прилагането на Teysuno е причинявало ембриолеталност и тератогенност при животни (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее, докато приема Teysuno, лечението трябва да се преустанови и трябва да се обясни потенциалният риск за фетуса. Трябва да се обмисли генетична консултация.

Кърмене

Teysuno е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали Teysuno или метаболитите му се отделят в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни са доказали отделянето на Teysuno или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да бъде изключен риск за новороденото/кърмачето. Кърменето трябва да бъде преустановено, докато се провежда лечение с Teysuno.

Фертилитет

Липсват налични данни за ефекта на Teysuno в комбинация с цисплатин върху фертилитета при хора. Неклинични проучвания показват, че Teysuno видимо не засяга мъжкия или женския фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3).

Направете справка в КХП на цисплатин за ефектите му върху фертилитета, бременността и кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Teysuno повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като умората, световъртежът, замъгленото зрение и гаденето са чести нежелани реакции на Teysuno в комбинация с цисплатин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Teysuno в комбинация с цисплатин се основава главно на данните от клинично проучване на 593 пациенти с рак на стомаха в напреднал стадий, лекувани с този режим. Освен това е налице постмаркетингов опит при 866 000 пациенти от Азия (главно японци).

Сред 593 пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, най-честите тежки нежелани реакции (степен 3 и по-висока, с честота поне 10%) са неутропения, анемия и умора.

Таблица на нежеланите реакции

Използвани са следните категории, за да се подредят нежеланите реакции по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Честотата на много честите, честите и нечестите нежелани реакции е от 593 пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, при клинични проучвания. Честотата на медицински значимите редки и много редки нежелани реакции е получена от постмаркетингово наблюдение на 866 000 пациенти в Азия (главно японци), лекувани с терапия, базирана на Teysuno. Всеки термин е представен само в най-високата честотна

категория и при всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9: Нежелани реакции, представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност при всяко групиране по честота

Системо- органи класове ^a	Много чести	Чести	Нечести	Редки / Много редки
Инфекции и инфекстации			Неутропеничен сепсис, септичен шок, сепсис, инфекция, пневмония, бактериемия, инфекция на дихателните пътища, инфекция на ГДП, остър пиелонефрит, инфекция на пикочните пътища, фарингит, назофарингит, ринит, зъбна инфекция, кандидоза, лабиален херпес, паронихия, фурункул	Реактивация на хепатит В
Неоплазми – доброкачестве ни, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Туморна хеморагия, ракова болка	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения , левкопения, анемия, тромбоцитоп ения	Фебрилна неутропения, лимфопения	Панцитопения, удължено протромбиново време, увеличено INR, хипопротромбинемия, скъсено протромбиново време, гранулоцитоза, левкоцитоза, еозинофилия, лимфоцитоза, намален брой моноцити, увеличен брой моноцити, тромбоцитемия	Дисеминирана интраваскуларн а коагулация
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Надбъбречна хеморагия	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Дехидратация, хипокалиемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия, хипоалбуминемия, хиперкалиемия	Хипергликемия, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта, хипофосфатемия, хипермагнезиемия, подагра, хипопротеинемия, хиперглобулинемия, хиперлипидемия, намален перорален прием	Хиперамиемия
Психични нарушения		Безсъние	Обърканост, безпокойство, личностни нарушения, халюцинации, депресия, тревожност, намалено либидо, потисната сексуалност	
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия	Замайване, главоболие, дисгеузия	Мозъчносъдов инцидент, инфаркт на малкия мозък, мозъчносъдово нарушение, гърч, исхемичен инсулт, синкоп, хемипареза, афазия, атаксия, метаболитна енцефалопатия, загуба на съзнание, неврит на слуховия нерв, нарушение на паметта, нарушение в равновесието, сънливост, тремор, агеузия, паросмия, усещане за парене, мравучкане	Левкоенцефало патия, аносмия

Системо- органи класове ^a	Много чести	Чести	Нечести	Редки / Много редки
Нарушения на очите		Нарушение на зрението, нарушение на слъзните жлези, конюнктивит, очно нарушение, нарушение на роговицата ^b	Очна алергия, птоза на клепача, еритем на клепача	
Нарушения на ухото и лабиринта		Увреждане на слуха, глухота	Световъртеж, конгестия на ухото, дискомфорт в ухото	
Сърдечни нарушения			Сърдечна недостатъчност, остър миокарден инфаркт, перикарден излив, предсърдно мъждене, стенокардия, сърдечно мъждене, тахикардия, палпитации	
Съдови нарушения		Хипотония, дълбока венозна тромбоза, хипертония	Тромбоза на илиачната артерия, хиповолемичен шок, артериална тромбоза на крайник, тромбоза, зачервяване, тазова венозна тромбоза, тромбоза на вените, флебит, повърхностен флебит, ортостатична хипотония, хематом, хиперемия, топли вълни	
Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения		Диспнея, епистаксис, хълцане, кашлица	Белодробен емболизъм, хеморагия в дихателните пътища, задух при усилие, фаринголарингеална болка, ринорея, фарингеален еритем, алергичен ринит, дисфония, продуктивна кашлица, носна конгестия	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, гадене, запек	Стомашно-чревен кръвоизлив, стоматит, стомашно-чревно възпаление, флатуленция, коремна болка, дисфагия, коремен дискомфорт, диспепсия, сухота в устата	Стомашно-чревна перфорация, езофагит, стомашно-чревна инфекция, илеус, стомашно-чревна обструкция, асцит, едем на устната, спазъм на хранопровода, стомашна язва, ГЕРБ, рефлукс гастрит, ретроперитонеална фиброза, стомашно-чревно нарушение, анална хеморагия, хемороиди, слюнчена хиперсекреция, гадене, нарушения на слюнчените жлези, хейлит, аерофагия, оригване, глосодиния, болка в устата, чупливи зъби	Остър панкреатит, терминален илеит
Хепатобилиарни нарушения		Хипербилирубинемия, увеличение на АЛТ, увеличение на АСАТ	Отклонения в чернодробните функционални тестове, увеличение на гама-глутамилтрансферазата	Остра чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, обрив, хиперпигментация на кожата, суха кожа, сърбеж, алопеция	Ексфолиативен обрив, лющене на кожата, некротичен мигриращ еритем, кървави мехурчета, алергичен дерматит, кожна реакция, акнеiformен дерматит, еритема, повишена склонност към образуване на хематоми, пурпура, хиперхидроза, нощни изпотявания, атрофия на ноктите, нарушение на пигментацията, промяна в цвета на кожата, хипертрихоза	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, реакция на фоточувствителност, нарушение на ноктите
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна болка	Мускулни спазми, артралгия, болка в крайник, болка в гърба, болка в шията, болка в костите, оток на става, дискомфорт в крайник, напрежение в мускулите, мускулна слабост	Рабдомиолиза

Системо-органни класове ^a	Много чести	Чести	Нечести	Редки / Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна недостатъчност, увеличен серумен креатинин, намалена гломерулна филтрация, увеличена урея в кръвта	Токсична нефропатия, олигурия, хематурия, бъбречно увреждане, полакиурия, повишен серумен креатинин, понижен креатинин в кръвта	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, чувствителност на гърдите, болезнено зърно	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, астения	Възпаление на лигавицата, пирексия, намалено телло, периферен оток, тръпки	Мултиорганна недостатъчност, влошено функционално състояние, болка, оток, гърдна болка, гърден дискомфорт, генерализиран оток, оток на лицето, локализиран оток, увеличение на теллото, бързо насищане, усещане за студ, реакция на мястото на инжектиране, общо неразположение	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Контузия, лекарствена грешка	
^a Нежеланите реакции в системо-органен клас (system organ class, SOC) „Изследвания” са преместени в съответните клинично подходящи системо-органни класове, свързани с техния таргетен орган. Различните предпочитани MedDRA термини, които се приемат за клинично подобни са групирани в един термин. ^b вкл. дефект на роговичния епител, ерозия на роговицата, лезия на роговицата, помътняване на роговицата, перфорация на роговицата, кератит, точковиден кератит, улцерозен кератит, дефицит на лимбални стволкови клетки, намалена зрителна острота, увредено зрение, замъглено зрение.				

Други клинични проучвания с Teysuno в комбинация с цисплатин

Въпреки че при проучванията на Teysuno в комбинация с цисплатин, проведени в Япония, се използват дози и схеми на прилагане, различни от този режим, профилът на безопасност от тези проучвания е подобен, като най-честите прояви на токсичност са хематологична, стомашно-чревна токсичност, отпадналост и анорексия.

Опит от постмаркетингово наблюдение при пациенти с рак на стомаха

Профилът на безопасност на Teysuno при постмаркетингово проучване за наблюдение на безопасността в Япония при 4 177 пациенти, лекувани с Teysuno за рак на стомаха в напреднал стадий, като цяло е подобен на този, наблюдаван при този режим, и в японските проучвания по регистър (т.е. основните прояви на токсичност са левкоцитопения, анорексия и гадене/повръщане).

Безопасност на Teysuno при пациенти с метастатичен колоректален рак, при които е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност

В подгрупа от 53 mCRC пациенти, в рамките на кохортно проучване на 200 пациента с различни плътни тумори, мнозинството от пациентите с mCRC (92%), които проявяват сърдечно-съдова токсичност, докато приемат капецитабин- или 5-FU-базирана химиотерапия, могат безопасно да преминат на S-1 и да продължат лечение, с повторна поява на сърдечно-съдова токсичност (клас 1),

наблюдавана при 8%.

Други нежелани събития по време на лечението с S-1 на тази подгрупа включват хематологична токсичност от клас 3-4 при 8% и нехематологични нежелани събития от клас 2-4 при 36% (невропатия 15%, инфекция 7%, тромбоемболично събитие 6%, диария 4%, гадене 2%, синдром ръка-крак 2%).

В ретроспективно кохортно проучване на 47 пациента с метастатичен колоректален рак от Нидерландският регистър за колоректален рак (PLCRC), при преминаването към S-1 поради предизвикан от капецитабин синдром ръка-крак (n=36) или сърдечно-съдова токсичност (n=10), остротата на синдрома ръка-крак се е понижила или е събитието е отшумяло напълно при лечението с S-1 и няма докладвани случаи за рецидив на сърдечно-съдова токсичност от 10-те пациента, които са преминали на S-1 поради нежелани събития, свързани със сърдечно-съдовата система.

Описание на избрани нежелани реакции

Очна токсичност

Термините за свързана с лечението очна токсичност са комбинирани както следва.

Единствената нежелана реакция от степен 3 или по-висока е намалена зрителна острота.

- Зрителното нарушение включва нежелани реакции като замъглено зрение, диплопия, фотопсия, намалена зрителна острота и слепота;
- Нарушението на слъзните жлези включват нежелани реакции на засилено слъзоотделяне, сухо око и придобита дакриостеноза;
- Нарушението на очите включва нежелани реакции на сърбеж в окото, очна хиперемия, дразнене на окото, очно нарушение и усещане за чуждо тяло в окото.

Невропатия

Съобщава се за централна и периферна невропатия при пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин. Терминът периферна невропатия включва следните съобщени нежелани реакции: периферна сетивна невропатия, парестезия, хипоестезия, периферна невропатия, полиневропатия, невротоксичност и дизестезия.

Специални популации

Старческа възраст (вж. точка 4.2)

Проучването FLAGS, сравняващо безопасността при 71 пациенти ≥ 70 -годишна възраст (старческа възраст) и 450 пациенти < 70 -годишна възраст, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, показва, че честотата на всички нежелани реакции от степен 3 и по-висока (62% спрямо 52%), всички сериозни нежелани реакции (30% спрямо 19%) и честотата на преждевременното прекратяване поради нежелани реакции от Teysuno и цисплатин (21% спрямо 12%) се оказва по-висока при пациентите ≥ 70 -годишна възраст. Популационен фармакокинетичен анализ доказва, че експозицията на 5-FU показва тенденция за увеличение с възрастта, но степента на увеличение е в рамките на индивидуалната вариабилност. Тези промени с възрастта са свързани с бъбречната функция, измерена с креатининовия клирънс (вж. точка 5.2).

Пол

Не са установени клинично значими разлики за безопасността между мъже (N=382) и жени (N=139) при проучването FLAGS.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.2)

Сравнение на 218 пациенти с лека степен на бъбречно увреждане на изходно ниво (CrCl от 51 до 80 ml/min) с 297 пациенти с нормална бъбречна функция на изходно ниво (CrCl >80 ml/min), лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, в проучването FLAGS сочи, че не съществуват клинично значими разлики по отношение на безопасността между пациенти с лека степен на бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция.

В проучване, проведено при пациенти с бъбречно увреждане, най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщени при всички цикли във всички групи са били диария (57,6%), гадене (42,4%), повръщане (36,4%), умора (33,3%) и анемия (24,2%). В това проучване, 7 пациенти с умерено бъбречно увреждане са били лекувани с 20 mg/m² Teysuno два пъти дневно, докато 7 пациенти с тежко бъбречно увреждане са получавали 20 mg/m² Teysuno веднъж дневно. Не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност в Цикъл 1, при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане. Честотата на нежеланите лекарствени реакции на кръвната и лимфната системи, наблюдавани във всички цикли, при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане, са съответно 28,6% и 44,4%. Дозата на един пациент, в групата с тежко увреждане, е била намалена до 13,2 mg/m² веднъж дневно, в началото на Цикъл 12, поради нежелана лекарствена реакция (диария степен 2) в Цикъл 11.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания с Teysuno, приложен самостоятелно или в комбинация с цисплатин, при педиатрични пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване на нежелани лекарствени реакции, описана в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високата еднократно приета доза Teysuno е била 1400 mg; този пациент е развил левкопения (степен 3). Съобщените прояви на остро предозиране включват гадене, повръщане, диария, мукозит, стомашно-чревно дразнене, кървене, потискане на костния мозък и дихателна недостатъчност. Медицинското лечение на предозирането трябва да включва обичайните терапевтични и поддържащи мерки с цел коригиране на наличните клинични прояви и предотвратяване на възможните усложнения.

Няма познат антидот в случай на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, антиметаболитни средства, АТС код: L01BC53.

Механизъм на действие

Teysuno е перорален флуоропиридинов противораков лекарствен продукт. Той представлява комбинация от три активни вещества с фиксирана доза: тегафур, който след абсорбция се превръща в противораковото вещество 5-FU; гимерацил – инхибитор на дихидропириимидин

дехидрогеназата (DPD) за предотвратяване на разграждането на 5-FU в организма; и отерацил – инхибитор на оротат-фосфорибозилтрансферазата (orotate phosphoribosyltransferase, OPRT), която намалява активността на 5-FU в нормална стомашно-чревна лигавица. Комбинацията на тегафур, гимерацил и отерацил е определена като оптимално моларно съотношение 1:0,4:1 за поддържане на експозицията на 5-FU като по този начин да се поддържа противотуморната активност при намаляване на токсичността, свързана със самостоятелното приложение на 5-FU.

Тевафур е предлекарство на 5-FU с добра перорална бионаличност. След перорално приложение тевафур постепенно се превръща в 5-FU *in vivo*, основно чрез CYP2A6 ензимна активност в черния дроб. 5-FU се метаболизира чрез чернодробния ензим DPD. 5-FU се активира в клетките чрез фосфорилиране до активния му метаболит 5-флуоро-деоксиуридин-монофосфат (FdUMP). FdUMP и редуцираният фолат се свързват с тимидилат синтазата, което води до образуване на терциерен комплекс, който инхибира синтеза на ДНК. Освен това 5-флуоруридин-трифосфат (5-fluorouridine-triphosphate, FUTP) се инкорпорира в РНК, като предизвиква нарушение на функциите ѝ.

Гимерацилът инхибира метаболизма на 5-FU, като инхибира обратимо и селективно DPD – основния метаболизиращ ензим за 5-FU, така че се постигат по-високи плазмени нива на 5-FU с прилагане на по-ниска доза тевафур.

След перорално приложение, отерацил се разпределя във високи концентрации в нормалните тъкани на стомашно-чревния тракт, докато в кръвта и туморната тъкан при проучвания върху животни са наблюдавани значително по-ниски концентрации.

Фармакодинамични ефекти

В проучване с увеличаване на дозата, сравняващо поносимостта на 5-FU в Teysuno и тевафур + гимерацил (без отерацил), дозовото ниво 25 mg/m² не може да бъде достигнато при отсъствие на отерацил, поради наличие на токсичност, ограничаваща дозата (диария степен 3 при 2 пациента и кардиореспираторен арест при 1 пациент) в рамото на тевафур+гимерацил. Фармакокинетичният профил на 5-FU е подобен при наличие или отсъствие на отерацил.

Стойностите на средната максимална концентрация на 5-FU (C_{max}) и на площта под кривата концентрация-време (AUC) са приблизително 3 пъти по-високи след приложение на Teysuno, отколкото след самостоятелно приложение на тевафур, въпреки 16 пъти по-ниската доза на Teysuno (50 mg тевафур) в сравнение с тевафур, приложен самостоятелно (800 mg), и се обясняват с инхибирането на DPD от гимерацил. Максималната плазмена концентрация на урацил е наблюдавана на четвъртия час с възвръщане към изходните нива за около 48 часа след прилагане на дозата, като показва обратимостта на инхибирането на DPD от гимерацил.

Проучване на ефекта на Teysuno върху сърдечната реполяризация, проведено при пациенти с рак в напреднал стадий, отговаря на определението за отрицателно проучване съгласно указанията на Международната конференция по хармонизация (International Conference on Harmonisation, ICH). Не е наблюдавана съответна връзка между абсолютните стойности на QTcF интервала или промени спрямо изходните стойности и максималните плазмени концентрации на съставките на Teysuno.

Клинична ефективност и безопасност

Проучване фаза I установява актуалния режим, като оценява кохорти с Teysuno и цисплатин от 30 mg/m² и 60 mg/m² (наблюдаваните ограничаващи дозата токсичности (DLT) са били умора, диария и дехидратация); 25 mg/m² и 60 mg/m²; и 25 mg/m² и 75 mg/m². Въпреки отсъствието на DLT в последната кохорта, дозата на цисплатин не е била повишена повече от 75 mg/m².

В проучване FLAGS фаза III не се установява видима връзка между AUC на 5-FU (рамо Teysuno/цисплатин) и концентрацията на 5-FU (рамо 5-FU/цисплатин) по време на цикъл 1 и

резултатите за ефективност за обща преживяемост (overall survival, OS) или преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS).

Проведено е фаза I проучване, за оценка на ФК на съставките на Teysuno и техните метаболити, при пациенти с карцином, с нарушена бъбречна функция, в сравнение с тези с нормална бъбречна функция. В това проучване, антитуморна активност е измерена чрез най-добър пълен туморен отговор. Повечето от пациентите (70,4%), са имали стабилно заболяване като най-добър отговор (въз основа на оценката на изследователя по RECIST критерия) и 29,6% от пациентите са имали прогресиращо заболяване, като най-добър общ отговор. В първия цикъл на лечение не е наблюдавана токсичност, ограничаваща дозата.

Рак на стомаха в напреднал стадий

Данните от многоцентрово, многонационално (изключващо Азия), рандомизирано, контролирано, отворено клинично проучване фаза III (FLAGS) подкрепят употребата на Teysuno в комбинация с цисплатин за лечение на пациенти с рак на стомаха в напреднал стадий. В това проучване 521 пациенти са рандомизирани на лечение с Teysuno (25 mg/m² перорално два пъти дневно в продължение на 21 дни, последвани от 7-дневен период на почивка) и цисплатин (75 mg/m² интравенозна инфузия на всеки 4 седмици); а 508 пациента са рандомизирани на лечение с 5-FU (1000 mg/m²/24 часа под формата на продължителна интравенозна инфузия от дни 1 до 5, които се повтарят на всеки 4 седмици) и цисплатин (100 mg/m² като интравенозна инфузия на ден 1, повтаряна на всеки 4 седмици). Характеристиките на пациентите са представени на таблица 10.

Таблица 10: Демографски и изходни характеристики на пациентите в проучването FLAGS

	Teysuno + Цисплатин 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + Цисплатин 100 mg/m ² (N=508)
Пол, n (%)		
Мъже	382 (73)	347 (68)
Жени	139 (27)	161 (32)
Възраст, години		
Медиана (Диапазон)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Раса, n (%)		
Бяла		
Черна или афроамериканска	447 (86)	438 (86)
Азиатска	5 (1,0)	7 (1,4)
Американски индианци или ескимоси	4 (0,8)	4 (0,8)
Други	4 (0,8)	6 (1,2)
Функционално състояние по ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Локализация на първичната лезия, n (%)		
Стомах		
Място на съединение на стомаха и хранопровода	438 (84)	417 (82)
Двете	82 (16)	88 (17)
	1 (0,2)	3 (0,6)
Метастатично заболяване, n (%)		
≥2 метастатични места	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

По отношение на първичната крайна точка на обща преживяемост, Teysuno в комбинация с цисплатин показва не по-малка ефективност от 5-FU в комбинация с цисплатин (вж. таблица 11). По време на основния анализ, медианата на периода на проследяване за обща преживяемост при пълния набор данни за анализ е бил 18,3 месеца.

Таблица 11: Обща преживяемост и преживяемост без прогресия във FLAGS

Крайна точка Популация	Teysuno + Цисплатин		5-FU + Цисплатин		Коефициент на риск [95% ДИ]
	N	Медиана [95% ДИ]. месеци	N	Медиана [95% ДИ]. месеци	
Обща преживяемост					
„Планирани за лечение“	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Пълен набор данни за анализ	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Преживяемост без прогресия					
Пълен набор данни за анализ	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

ДИ = доверителен интервал; Пълен набор данни за анализ = всички рандомизирани лекувани пациенти, анализирани според разпределението (популация на основния анализ)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Teysuno във всички подгрупи на педиатричната популация при стомашен аденокарцином (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

При метастатичен колоректален рак, след преминаването на Teysuno, когато е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност.

В рамките на европейско кохортно проучване на 200 пациенти, които са преминали от 5-FU или базирана на капецитабин терапия поради сърдечно-съдова токсичност и са продължили с терапия с Teysuno, има подгрупа пациенти с метастатичен колоректален рак (n=53). В тази подгрупа пациенти с mCRC, мнозинството от пациентите (92%) са успели успешно да преминат на Teysuno и да продължат своето лечение, независимо от терапевтични комбинации, като повторна поява на сърдечно-съдова токсичност се наблюдава при 8% (всички случаи са от клас 1). След извършването на това преминаване 100% от пациентите успяват да завършат планираната за тях химиотерапия. В допълнение, за пациентите със CRC с метастатично заболяване, средната обща преживяемост е 26 месеца (95% доверителен интервал 22-31), с 5-годишна преживяемост от 12%.

В ретроспективно кохортно проучване на 47 пациента с метастатичен колоректален рак от Нидерландския регистър на колоректален рак (PLCRC), при преминаване към S-1 поради предизвикан от капецитабин синдром ръка-крак (n=36) или сърдечно-съдова токсичност (n=10), средното време от започване на лечението с капецитабин до първото документирано развитие на заболяването след започването на лечение с S-1 е 414 дни (95% доверителен интервал 332-568 дни).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (РК) при еднократно и многократно прилагане на Teysuno в комбинация с цисплатин е оценена в три проучвания. Проведени са осемнадесет допълнителни фармакокинетични проучвания с прилагане на съответния режим като монотерапия. Всичките проучвания са проведени при раковоболни пациенти.

Абсорбция

След прилагане на еднократна доза от 50 mg Teysuno (изразена като съдържание на тегафур) при мъже (приблизително 30 mg/m² въз основа на телесна повърхност от 1,56 до 2,10 m² за

типичен пациент; N=14), медианата на T_{max} на компонентите на Teysuno тегафур, гимерацил и отерацил е съответно 0,5, 1,0 и 2,0 часа, а средната $\pm$ стандартно отклонение (SD) AUC_{0-inf} и C_{max} са $1\,4595 \pm 4\,340$ ng час/ml и $1\,762 \pm 279$ ng/ml на тегафур, $1\,884 \pm 640$ ng час/ml и 452 ± 102 ng/ml на гимерацил, 556 ± 281 ng час/ml и 112 ± 52 ng/ml на отерацил. Медианата на T_{max} на 5-FU е 2,0 часа, а средната AUC_{0-inf} и на C_{max} са 842 ± 252 ng час/ml и 174 ± 58 ng/ml. Нивата на тегафур, гимерацил, отерацил и 5-FU са измерими в продължение на 10 часа след прилагане на дозата. Стационарното състояние на тегафур се достига най-късно до ден 8, след прилагане на гимерацил и отерацил в дози от 30 mg/m².

След прилагане на многократна доза (30 mg/m², изразена като съдържание на тегафур два пъти дневно в продължение на 14 дни; N=10), медианата на T_{max} на тегафур, гимерацил и отерацил е съответно 0,8, 1,0 и 2,0 часа, а съответната средна $\pm$ SD AUC(0-12h) и C_{max} са $19\,967 \pm 6\,027$ ng час/ml и $2\,970 \pm 852$ ng/ml на тегафур, $1\,483 \pm 527$ ng час/ml и 305 ± 116 ng/ml на гимерацил и 692 ± 529 ng час/ml и 122 ± 82 ng/ml на отерацил. Медианата на T_{max} за 5-FU е 2,0 часа, а средната AUC(0-12h) и C_{max} са съответно 870 ± 405 ng час/ml и 165 ± 62 ng/ml.

Приложението на Teysuno с храна води до намаление на AUC_{0-inf} на отерацил от приблизително 71%, а на гимерацил – приблизително 25% спрямо приложението им на гладно. Едновременното прилагане на инхибитор на протонната помпа (proton pump inhibitor, PPI) намалява ефекта на храната върху фармакокинетичния профил на отерацил, но не в достатъчни граници, за да заличи напълно ефекта на храната. Наблюдава се 15% намаление на AUC_{0-inf} на 5-FU в присъствието на храна спрямо условията на гладно, а експозицията на тегафур не се повлиява от храната (което показва липса на ефект на храната).

Средната AUC_{0-inf} и C_{max} на 5-FU са били приблизително 3 пъти по-големи след приложение на Teysuno (50 mg изразени като съдържание на тегафур), отколкото след приложение само на тегафур (800 mg), докато AUC_{0-inf} и C_{max} на метаболита на 5-FU α -флуоро- β -аланин (FBAL) са били приблизително от 15 до 22 пъти по-ниски след приложението на Teysuno, в сравнение след приложението на тегафур.

Компонентът на Teysuno отерацил не променя фармакокинетичните профили на 5-FU, тегафур, гимерацил, FBAL или урацил. Компонентът гимерацил не повлиява фармакокинетичния профил на тегафур.

Разпределение

Отерацил, гимерацил, 5-FU и тегафур се свързват с протеините съответно 8,4%, 32,2%, 18,4% и 52,3%. Свързването с протеините в човешкия серум не зависи от концентрацията в диапазон от 0,1 до 1,0 μ g/ml за отерацил, гимерацил и 5-FU, и 1,2 до 11,8 μ g/ml за тегафур.

Няма налични клинични данни за разпределението на белязани с изотопи компоненти на Teysuno. Въпреки че за Teysuno, приложен интравенозно при хора, няма налични данни, от данните за привидния обем на разпределение и екскрецията в урината обемът на разпределение може да бъде изчислен грубо, на 16 l/m², 17 l/m² и 23 l/m² съответно за тегафур, гимерацил и отерацил.

Биотрансформация

Основният метаболитен път за тегафур е през превръщане в 5-FU чрез CYP2A6 в черния дроб, докато гимерацил е стабилен в хомогенат на човешки черен дроб (фракция S9) с аденозин 3'-фосфат 5'-фосфосулфат литиева сол (phosphosulphate lithium salt, PAPS; кофактор за сулфотрансфераза) или никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH). Въз основа на резултати от проучвания *in vitro*, една част от отерацила се разгражда неензимно до 5-азаурацил (5-AZU) от стомашния сок, а след това се превръща в циануринова киселина (cyanuric acid, CA) в храносмилателния тракт. 5-AZU и CA не инхибират ензимната активност на OPRT. Само

малко количество отерацил се метаболизира в черния дроб поради ниския му пермеабилитет.

In vitro оценяване посредством човешки чернодробни микrozоми показва, че нито тегафур, нито гимерацил или отерацил показват някакъв свързан инхибиращ ефект върху ензимните активности на изследваните изоформи на цитохром P450 (т.е. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4).

In vitro оценяване с използване на първични култури от човешки хепатоцити показва, че тегафур (0,7-70 μM), гимерацил (0,2-25 μM) и отерацил (0,04-4 μM) притежават малък или не притежават индуктивен ефект върху метаболитната активност на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4/5.

При използване на плазмените концентрации на урацил за оценяване на активността на DPD в клинични проучвания, не са наблюдавани изразени промени в плазмените концентрации на урацил след прилагане на еднократна доза от 800 mg тегафур, докато плазмените концентрации на урацил се увеличават значително след приложение на еднократна доза 50 mg Teysuno (отразява инхибирането на DPD от гимерацил). След еднократно (50 mg) и многократно (30 mg/m² два пъти дневно) прилагане на Teysuno при мъже, максималните концентрации на урацил, отразяващи инхибирането на DPD, са наблюдавани приблизително 4 часа след дозата. След еднократно и многократно прилагане е наблюдавано сходно инхибиране. Плазмените концентрации на урацил се възвръщат към изходните нива приблизително 48 часа след прилагане, което показва обратимост на инхибирането на DPD от гимерацил.

Елиминиране

При човека привидният терминален елиминационен полуживот ($T_{1/2}$) на 5-FU, наблюдаван след приложение на Teysuno (съдържащ тегафур, предлекарство на 5-FU), е по-дълъг (приблизително 1,6 – 1,9 часа), от този, съобщаван преди това, след интравенозно приложение на 5-FU (от 10 до 20 минути). След еднократна доза Teysuno, стойностите на $T_{1/2}$ са в диапазон от 6,7 до 11,3 часа за тегафур, от 3,1 до 4,1 часа за гимерацил и от 1,8 до 9,5 часа за отерацил.

След еднократна доза Teysuno, приблизително от 3,8% до 4,2% от приложения тегафур, от 65% до 72% от приложения гимерацил и от 3,5% до 3,9% от приложения отерацил се екскретират непроменени в урината. Относно метаболитите, от 9,5% до 9,7% от приложения тегафур се екскретира в урината като 5-FU и приблизително от 70% до 77% като FBAL, което е приблизително от 83% до 91% от приложената доза Teysuno (общо тегафур + 5-FU + FBAL). Не е наблюдаван ефект на гимерацил върху бъбречния клирънс на тегафур, FBAL и 5-FU след приложение на Teysuno, в сравнение с техния клирънс след приложение само на тегафур.

Линейност/нелинейност

В японско проучване фаза I, което използва 5 дозови групи с дози в диапазон от 25 до 200 mg/човек, е налице пропорционално на дозата увеличение на експозицията за тегафур, гимерацил и отерацил. Увеличението на експозицията на 5-FU обаче показва тенденция към по-голямо от пропорционалното увеличение спрямо увеличаващата се доза тегафур.

Фармакокинетика при специални популации

Популационен РК анализ на компонентите на Teysuno и техните метаболити оценява влиянието на различни фактори, включително пол, възраст, храна, етническа принадлежност (бяла сравнена с азиатска), бъбречна и чернодробна функция при 315 пациенти. Бъбречната функция, отразена от креатининовия клирънс, е основният фактор, който повлиява експозицията на гимерацил и 5-FU. С намаление на бъбречната функция се наблюдава увеличение на експозицията на 5-FU в стационарно състояние. Този анализ показва също така, че тенденцията в промените на фармакокинетиката на Teysuno, наблюдавани с увеличението на

възрастта, са свързани с промени в бъбречната функция, както е измерено с креатининовия клирънс.

Бъбречно увреждане

В проучване фаза I на монотерапия с Teysuno, което изследва фармакокинетиката на компонентите и метаболитите при пациенти с нормална и нарушена бъбречна функция, пациентите с леко бъбречно увреждане (CrCl от 51 до 80 ml/min), получаващи монотерапия с еднаква доза от 30 mg/m² два пъти дневно (максимално поносима доза за монотерапия) като пациентите с нормална бъбречна функция (CrCl >80 ml/min), има увеличение на средната AUC_{0-inf} на 5-FU спрямо тази на нормалните пациенти. Пациентите с умерено бъбречно увреждане (CrCl от 30 до 50 ml/min), които получават намалена доза от 20 mg/m² два пъти дневно, не показват значимо увеличение на средната AUC_{0-inf} на 5-FU в сравнение с това на нормалната група. Увеличението на експозицията на 5-FU при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане в това проучване, заедно с резултатите от симулацията във фармакокинетичния анализ, предполага, че доза Teysuno от 25 mg/m² два пъти дневно при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане може да постигне плазмени концентрации на 5-FU, подобни на тези, получени при пациенти с нормална бъбречна функция, получаващи 30 mg/m² два пъти дневно като монотерапия, а също и тези с умерено бъбречно увреждане, получаващи 20 mg/m² два пъти дневно.

След намалена доза от 20 mg/m² Teysuno, прилагана веднъж дневно при групата с тежка бъбречна недостатъчност (CrCl < 30 ml/min), AUC_{0-inf} на единичната доза и AUC_{0-τ} на многократната доза 5-FU, са приблизително 2 пъти по-високи в групата с тежко бъбречно увреждане, в сравнение с тези, наблюдавани при групата с нормална бъбречна функция, получаващи 30 mg/m² два пъти дневно. Следователно, би могло да се очаква, че ежедневната експозиция на 5-FU ще бъде сравнима в тези групи, като дневната експозиция при пациентите в групата с тежко бъбречно увреждане се основава на прилагането на Teysuno веднъж дневно, докато дневната експозиция на 5-FU при пациентите в групата с нормална бъбречна функция, се основава на прилагането на Teysuno два пъти дневно. Трябва да се отбележи обаче, че експозицията на 5-FU може да бъде променлива и неочаквано по-висока, при пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради въздействието на колебанията в бъбречната функция при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Няма значими различия в AUC на 5-FU, тегафур, гимерацил или отерацил след еднократно или многократно прилагане на Teysuno от 30 mg/m² два пъти дневно при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане, в сравнение с тези с нормална чернодробна функция. След прилагане на еднократна доза има статистически значимо намаление на C_{max} на 5-FU и гимерацил в групата с тежко чернодробно увреждане спрямо тази на нормалната група, но тази разлика не е наблюдавана след приложение на многократна доза.

Етнически различия

Проучване фаза I изследва фармакокинетиката при монотерапия с Teysuno при пациенти от азиатски (Китай/Малайзия) произход и бели (САЩ) пациенти. В съответствие с по-ниската активност на CYP2A6 при пациентите от азиатски произход, AUC₀₋₁₂ на тегафур е била по-висока, а T_{1/2} е било по-дълго при азиатската група, в сравнение с групата бели. AUC₀₋₁₂ за гимерацил и урацил са били сравними между двете групи, което предполага, че инхибирането на DPD е подобно при азиатската група и при групата бели. Разликата в експозицията на 5-FU при двете групи не е статистически значима. AUC₀₋₁₂ на отерацил при азиатската група е приблизително половината от тази на групата бели, въпреки че тази разлика не е статистически значима поради голямата ѝ индивидуална вариабилност.

Проучвания при японски пациенти подсказват ефект на CYP2A6*4 полиморфизъм върху фармакокинетиката на Teysuno. Въпреки че вариантите на CYP2A6 са свързани с вариабилност на фармакокинетиката на тегафур, AUC на гимерацил, който се влияе от бъбречната функция, е ключовата детерминанта при вариабилността на фармакокинетиката на 5-FU. В проучване фаза III (FLAGS) AUC на тегафур е значимо по-висока при пациенти с алел CYP2A6*4, въпреки че не се установява значима разлика по отношение на AUC на 5-FU и честотата на нежеланите реакции. Следователно различията в CYP2A6 полиморфизма между азиатската популация и популацията от САЩ не изглежда да е ключова детерминанта за различията между популациите в максимално поносимата доза (MTD). Наличните ограничени данни за CYP2A6*4/*4 генотипа при японски пациенти, лекувани с Teysuno, обаче, предполагат значимо намалени нива на 5-FU при тази субпопулация. Не може да се даде препоръка за дозата при тази субпопулация. Този CYP2A6*4 алел е рядък при бялата популация.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Teysuno при педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни показват изменения, типично свързани с приложението на противораков лекарствен продукт, разкриващи цитотоксичните ефекти върху популации от бързо делящи се клетки, като анемия, намаление на функцията на имунната и храносмилателната система, прекъсване на сперматогенезата и атрофия на мъжките и женски репродуктивни органи.

Лечението с Teysuno предизвиква различни кожни ефекти при плъхове (кератоза на лапите и опашката) и при кучета (крусти по кожата и ерозии). Освен това след многократно прилагане са наблюдавани хиперпигментация на кожата и очите, както и помътняване на роговицата при кучета и катаракти при плъхове. Тези изменения са обратими.

Teysuno изглежда не засяга мъжкия фертилитет при плъхове; въпреки това, приложението по всяко време след зачеване води до редица външни, висцерални и скелетни аномалии на фетуса при плъхове и зайци. Следователно, съществува висок риск за развитие на токсичност при клинични дози, основно дължаща се на тегафур (5-FU) и в по-малка степен на отерацил.

Teysuno не е карциногенен нито при плъхове, нито при мишки. Не е установено Teysuno да е мутагенен при *in vitro* при теста на Ames. Teysuno е кластогенен *in vitro* при използване на клетки от бял дроб на китайски хамстер и е слабо кластогенен *in vivo* при костен мозък от мишка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Състав на капсула

Желатин

Железен оксид, червен (E172)

Титанов диоксид (E171)

Натриев лаурилсулфат

Талк

Мастило

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

Индигокармин (E132)

Карнаубски восък

Избелен шеллак

Глицеролов моноолеат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PCTFE/PVC/Al непрозрачни блистери, съдържащи 14 капсули всеки. Всяка опаковка съдържа 42 капсули, 84 капсули или 126 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След работа с капсулите ръцете трябва да се измиват.

Неизползваният медицински продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 март 2011

Дата на последното подновяване: 19 ноември 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg тегафур (tegafur), 5,8 mg гимерацил (gimeracil) и 15,8 mg отерацил (oteracil) (като монокалий).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 93,6 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Капсулата е с непрозрачно бяло тяло и непрозрачна бяла капачка с отпечатано „ТС442“ в сив цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Teysuno е показан при възрастни:

- за лечение на рак на стомаха в напреднал стадий, когато се прилага в съчетание с цисплатин (вж. точка 5.1).
- Като монотерапия или в комбинация с оксалиплатин или иринотекан, със или без бевацизумаб, за лечение на пациенти с метастатичен колоректален рак, за които е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност, която се проявява в адювантна или метастатична среда

4.2 Дозировка и начин на приложение

Teysuno трябва да се назначава само от квалифициран лекар с опит в лечението на раковоболни пациенти с антинеопластични лекарствени продукти.

На пациентите трябва да се осигурят рецепти за амбулаторно лечение с антиеметични и антидиарийни лекарствени продукти.

Телесната повърхност на пациента трябва да се изчисли отново и дозата на Teysuno съответно да се коригира, ако теглото на пациента се е увеличило или намалило с $\geq 10\%$ спрямо това, което е използвано при предшестващото изчисление на телесната повърхност, а промяната очевидно не се дължи на задържане на течности.

Дозировка

Рак на стомаха в напреднал стадий, когато се приема в комбинация с цисплатин

Стандартната препоръчвана доза Teysuno, когато се прилага в съчетание с цисплатин, е 25 mg/m² (изразено като съдържание на тегафур) два пъти на ден, сутрин и вечер, в

продължение на 21 дни последователно, последвани от 7 дни почивка (1 лечебен цикъл). Този лечебен цикъл се повтаря на всеки 4 седмици.

Стандартните и намалените дози на Teysuno и цисплатин, както и изчисленията въз основа на телесната повърхност (body surface area BSA) за дозите Teysuno, приложени в съчетание с цисплатин, са представени съответно в таблица 1 и таблица 2.

Препоръчаната доза цисплатин при тази схема е 75 mg/m^2 , приложена чрез интравенозна инфузия един път на всеки 4 седмици. Приложението на цисплатин трябва да бъде прекратено след 6 без спиране на приема на Teysuno. Ако цисплатинът се спре преди 6 цикъла, то самостоятелното лечение с Teysuno може да бъде възобновено, когато се покрият критериите за възобновяване на лечението.

Пациентите, лекувани с Teysuno в съчетание с цисплатин, трябва да бъдат строго наблюдавани, и трябва често да се извършват лабораторни изследвания, включващи хематология, чернодробна и бъбречна функция и серумни електролити. Лечението трябва да бъде преустановено, ако се наблюдава прогресиране на заболяването или непоносима токсичност.

Направете справка с кратката характеристика (КХП) на цисплатин за хиперхидратация преди лечението.

Дози на Teysuno при рак на стомаха в напреднал стадий

Таблица 1: Стандартна доза и позволени намаления на дозата за Teysuno и/или за цисплатин

Лекарствен продукт	Стандартна доза (mg/m^2)		Намаление на дозата 1 (mg/m^2)		Намаление на дозата 2 (mg/m^2)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
и/или					
Цисплатин	75	→	60	→	45
^a Изразено като съдържание на тегафур.					

Изчисления на дозата на Teysuno при рак на стомаха в напреднал стадий

Таблица 2: Изчисления на стандартна и намалена доза при рак на стомаха в напреднал стадий според телесната повърхност (m^2)

Доза на Teysuno	Всяка доза в mg (всяко прилагане) ^a	Обща дневна доза в mg ^a	Брой капсули за всяка доза (2 дози/ден)	
Стандартна доза ^a : 25 mg/m^2			15 mg капсула ^a (кафява/бяла)	20 mg капсула ^a (бяла)
$\text{BSA} \geq 2,30 \text{ m}^2$	60	120	0	3
$\text{BSA} = 2,10 - 2,29 \text{ m}^2$	55	110	1	2
$\text{BSA} = 1,90 - 2,09 \text{ m}^2$	50	100	2	1
$\text{BSA} = 1,70 - 1,89 \text{ m}^2$	45	90	3	0
$\text{BSA} = 1,50 - 1,69 \text{ m}^2$	40	80	0	2
$\text{BSA} = 1,30 - 1,49 \text{ m}^2$	35	70	1	1
$\text{BSA} \leq 1,29 \text{ m}^2$	30	60	2	0
Първо намаление на доза^a: на 20 mg/m^2				
$\text{BSA} \geq 2,13 \text{ m}^2$	45	90	3	0
$\text{BSA} = 1,88 - 2,12 \text{ m}^2$	40	80	0	2
$\text{BSA} = 1,63 - 1,87 \text{ m}^2$	35	70	1	1
$\text{BSA} = 1,30 - 1,62 \text{ m}^2$	30	60	2	0
$\text{BSA} \leq 1,29 \text{ m}^2$	20	40	0	1
Второ намаление на доза^a: на 15 mg/m^2				

BSA $\geq 2,17 \text{ m}^2$	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m^2	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m^2	20	40	0	1
BSA $\leq 1,29 \text{ m}^2$	15	30	1	0

BSA да се изчислява до 2 знака след десетичната запетая.
^a Изразено като съдържание на тегафур.

Метастатичен колоректален рак като монотерапия или в комбинация с оксалиплатин или иринотекан, със или без бевацизумаб, за лечение на пациенти, при които е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин поради синдрома ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност

Предложената доза, в mCRC, за монотерапия е 30 mg/m² b.i.d. дни 1-14 с пауза от една седмица ($\pm$ бевацизумаб 7,5 mg/kg в ден 1). За комбинирана терапия (с оксалиплатин или иринотекан) се препоръчва прием на 25 mg/m² b.i.d. дни 1-14, последвано от едноседмична пауза.

Дози на Teysuno при метастатичен колоректален рак

Таблица 3а: Стандартна доза и разрешено понижение на дозата при монотерапия с Teysuno на метастатичен колоректален рак

Лекарствен продукт	Стандартна доза (mg/m ²)		Намаление на дозата 1 (mg/m ²)		Намаление на дозата 2 (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a

^a Изразено като съдържание на тегафур

Таблица 3б: Стандартна доза и разрешено понижение на дозата при комбинирана терапия с Teysuno на метастатичен колоректален рак

Лекарствен продукт	Стандартна доза (mg/m ²)		Намаление на дозата 1 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,c}
и/или			
Оксалиплатин ^{b,c,d}	130	→	100 ^c
Иринотекан ^{c,d}	150-225 ^f	→	g

^a Изразено като съдържание на тегафур.
^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Oncology*. 2011;81(2):65-72.
^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. *Acta Oncol*. 2016;55(7):881-885.
^d Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. *Manuscript Submitted 2021*.
^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):376-388.
^f Тъй като оптималната доза иринотекан не е известна и се използва в комбинация с Teysuno в диапазон между 150-225 mg/m², най-подходящият опит идва от дозирането на иринотекан на 180-200 mg/m²
^g Не може да се направи препоръка и намаляването на дозата ще зависи от началната доза

Изчисление на доза на Teysuno при метастатичен колоректален рак

Таблица 4: Изчисление на стандартна и понижена доза според телесната повърхност (m²) при метастатичен колоректален рак

Доза на Teysuno	Всяка доза в mg (всяко прилагане) ^a	Обща дневна доза в mg ^a	Брой капсули за всяка доза (2 дози/ден)	
Стандартна доза ^a : 30 mg/m ²			15 mg капсула ^a (кафява/бяла)	20 mg капсула ^a (бяла)
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2,10 - 2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90 - 2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70 - 1,89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,50 - 1,69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,30 - 1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Първо намаление на доза^a: на 25 mg/m²[#]				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 - 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 - 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 - 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 - 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 - 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Второ намаление на доза^a: на 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 - 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 - 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 - 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
BSA трябва да се изчислява до 2 знака след десетичната запетая. ^a Изразено като съдържание на тегло. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93 [#] 25 mg/m ² е стандартна доза в случай на комбинирана терапия с оксалиплатин или иринотекан				

Коригиране в хода на лечението

Общо

Токсичността, дължаща се на приложението на Teysuno, трябва да бъде лекувана със симптоматични средства и/или прекъсване на лечението или намаление на дозата. Пациентите, приемащи Teysuno, трябва да са информирани за рисковете и да са инструктирани да се свържат незабавно с лекаря си, ако се прояви умерена или тежка токсичност.

Дозите, пропуснати поради токсичност, не се компенсират, а ако пациентът повърне след приемане на дозата, тази доза не трябва да се компенсира.

След като дозата на Teysuno е била намалена веднъж, тя не трябва да се увеличава отново.

Критерии за промяна на дозата на Teysuno

Промените на дозата поради токсичност трябва да стават в съответствие с таблици 1, 3, 5, 6 и 7. В случай на токсичност могат да се направят максимум две последователни намаления на дозата за всеки лекарствен продукт така, както е описано в таблица 1, при рак на стомаха в напреднал стадий, и в таблица 3, при метастатичен колоректален рак. Всяко от намаленията на дозата понижава дозата с около 20-25%.

В случай на рак на стомаха в напреднал стадий вижте таблица 2 за подробности относно броя капсули Teysuno, които трябва да се приемат за всяко дозово ниво.

В случай на метастатичен колоректален рак вижте таблица 4 по отношение на подробности,

свързани с броя капсули Teysuno, които да се приемат при всяко дозово ниво. Относно минималните критерии за възобновяване на лечението с Teysuno вижте таблица 8.

Промените в дозите на Teysuno при токсичност, когато се прилага в съчетание с цисплатин, могат да се осъществят по два начина.

- В хода на 4-седмичен цикъл на лечение

Teysuno трябва да се дава само от ден 1 до 21 на всеки цикъл, т.е. лечението не трябва да се прилага от ден 22 до 28 на цикъл. Пропуснатите дни лечение в един цикъл, когато приемът на лекарствения продукт е прекратен поради токсичност, не трябва да бъдат компенсирани.

В хода на лечебен цикъл коригирането на дозата трябва да се извършва за всеки отделен лекарствен продукт, за който се смята, че е причинно свързан с токсичността, ако такова разграничение е възможно. Ако се приеме, че и двата лекарствени продукта причиняват токсичността или е невъзможно да се направи разграничение, тогава дозата и на двата продукта трябва да се намали в съответствие с таблицата за препоръчваното намаление на дозата.

- При започване на последващи цикли на лечение

Ако има показания за отлагане на лечение с Teysuno или цисплатин, тогава приложението на двата лекарствени продукта трябва да се отложи, докато изискванията за повторно включване на двата лекарствени продукта бъдат изпълнени, освен ако един от тези продукти не е бил спрян окончателно.

Промени в дозата на Teysuno поради нежелани реакции, с изключение на хематологична и бъбречна токсичност.

Таблица 5: Таблица за намаление на дозата на Teysuno поради обща токсичност, свързана с лечението, с изключение на хематологична и бъбречна токсичност

Степени на токсичност ^a	Промени в дозата на Teysuno в рамките на лечебен цикъл от 21 дни	Коригиране на дозата на Teysuno за следващо прилагане/следващ цикъл
Степен 1		
Всяка проява	Лечението се запазва при същото дозово ниво	Няма
Степен 2^{b,c}		
Всяка проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Няма
Степен 3 или по-висока^c		
Първа проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Намалява се с 1 дозово ниво спрямо предходното
Втора проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Намалява се с 1 дозово ниво спрямо предходното
Трета проява	Спиране на лечението	Спиране на лечението

^a Според Общите терминологични критерии за нежелани реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) на Програмата за оценка на лечението на рака (Cancer Therapy Evaluation Program), Национален институт по рака на САЩ (US National Cancer Institute), версия 3.0.

^b За степен 2 гадене и/или повръщане антиеметичното лечение трябва да бъде оптимизирано преди спиране на Teysuno.

^c По лична преценка на лекуващия лекар пациентът може да продължи с лечението без намаление или преустановяване поради нежелани реакции (независимо от степента), за които се счита, че е малко вероятно да станат сериозни или животозастрашаващи (например алопеция, промени в половата функция и суха кожа).

Промени в дозата при бъбречна токсичност

Преди началото на лечението в ден 1 за всеки цикъл трябва да се определя креатининовия клирънс (CrCl).

Таблица 6: Промяна в дозата на Teysuno и цисплатин в съответствие със стойностите на креатининовия клирънс в началото на цикъл на лечение

Креатининов клирънс	Промяна в дозата на Teysuno в началото на цикъла на лечение	Промяна в дозата на цисплатин в началото на цикъла на лечение
≥50 ml/min	Без промяна в дозата	Без промяна в дозата
от 30 до 49 ml/min	Начало на лечението с 1 ниво намаление на дозата	Начало на лечението с 50% намаление на дозата спрямо предходния цикъл
<30 ml/min ^a	Прекратяване на лечението до достигане на критерия за възобновяването му (≥30 ml/min), след което лечението започва с 1 ниво намаление на дозата	Прекратяване на лечението с цисплатин до достигане на критерия за възобновяването му (≥30 ml/min), след което лечението започва с 50% намаление на дозата спрямо предходния цикъл
^a Лечение на пациенти със CrCl<30 ml/min не се препоръчва, освен ако ползите от лечението с Teysuno значително надвишават рисковете. За упътване, вижте <u>Промени в дозата при специални популации/бъбречно увреждане</u> .		

Промени в дозата при хематологична токсичност

Таблица 7: Хематологична токсичност, при която лечението с Teysuno трябва временно да се преустанови

Единици	Неутрофили	Тромбоцити	Хемоглобин	Промяна в дозата на Teysuno
IU	<0,5 x 10 ⁹ /l	<25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Прекратяване на лечението до достигане на критерия за възобновяването му (вж. таблица 8), след което лечението се възобновява с 1 ниво намаление на дозата.

Критерии за възобновяване на лечението с Teysuno

Таблица 8: Минимални критерии за възобновяване на лечението с Teysuno след спирането му поради токсичност

Нехематологична	Хематологична
Исходна или от степен 1	Брой на тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$
Изчислен креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Хемоглобин $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
CrCl трябва да бъде изчислен в началото на всеки цикъл преди започване на лечението с Teysuno на ден 1.	
^a Лечението на пациенти със CrC $< 30 \text{ ml/min}$ не се препоръчва, освен ако ползите от лечението с Teysuno значително надвишават рисковете. За упътване, вижте <u>Промени в дозата за специални популации/бъбречно увреждане</u> .	

Промени в дозата за специални популации

Бъбречно увреждане

- Леко бъбречно увреждане (CrCl от 51 до 80 ml/min)

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

- Умерено бъбречно увреждане (CrCl от 30 до 50 ml/min)

Препоръчаната стандартна доза при пациенти с умерено бъбречно увреждане е 20 mg/m^2 два пъти дневно (изразено като съдържание на тегафур) (вж. точки 4.8 и 5.2).

- Тежко бъбречно увреждане (CrCl по-нисък от 30 ml/min)

Приложението на Teysuno не се препоръчва, поради възможна по-висока честота на нежелани реакции на кръвната и лимфната системи, освен ако ползите несъмнено надхвърлят рисковете (вж. точки 4.4 и 4.8), въпреки че би могло да се очаква приблизително сходна дневна експозиция на 5-FU, при пациенти с тежко бъбречно увреждане, на доза от 20 mg/m^2 веднъж дневно, в сравнение с 30 mg/m^2 два пъти дневно, при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.2).

Няма налични данни по отношение на прилагането на Teysuno при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ диализа (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

И при двете показания не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти на възраст ≥ 70 години (вж. точка 4.8).

При по-уязвими пациенти в старческа възраст, в случай на метастатичен колоректален рак и когато продължаването на лечението с друг флуоропиримидин е невъзможно поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност, препоръчителната доза е 20 mg/m^2 (изразена като съдържание на тегафур) два пъти дневно, сутрин и вечер, в продължение на 14 последователни дни, последвано от 7 дни почивка, в комбинация с понижена доза оксалиплатин (100 mg/m^2 в ден 1 при 3-седмичен цикъл).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза и при двете показания при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Раса

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза и при двете показания при пациенти от азиатска етническа принадлежност (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Teysuno при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена. Липсват данни. По тази причина Teysuno не трябва да се прилага при деца или юноши под 18-годишна възраст.

Начин на приложение

Капсулите трябва да се приемат с вода през устата поне 1 час преди или 1 час след хранене (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някое от активните вещества (тегафур, гимерацил и отерацил) или към някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1)
- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции при лечение с флуоропиримидини
- Известен пълен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) (вж. точка 4.4)
- Бременност и кърмене
- Тежко потискане на костния мозък (тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения; вж. точка 4.2, таблица 7)
- Краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ диализа.
- Едновременно приложение на други флуоропиримидини с Teysuno
- Скорошно или съпътстващо лечение с бривудин (вж. точка 4.4 и 4.5 за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“).
- За противопоказания за цисплатин, оксалиплатин, иринотекан и бевацизумаб направете справка в съответните кратки характеристики на продуктите (КХП)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ограничаващата дозата токсичност включва диария и дехидратация. Повечето нежелани реакции са обратими и могат да се овладеят със симптоматично лечение, прекъсване на дозата и намаления на същата.

Потискане на костния мозък

При пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, се съобщава за свързано с лечението потискане на костния мозък, включващо неутропения, левкопения, тромбоцитопения, анемия и панцитопения. Пациентите с нисък брой на белите кръвни клетки трябва да бъдат внимателно мониторираны за инфекция и за риск от други усложнения на неутропенията и лекувани според медицинските показания (т.е. с антибиотици, гранулоцит-

колониостимулиращ фактор (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)). При пациентите с нисък брой тромбоцити съществува повишен риск от кървене и трябва да бъдат внимателно мониторирани. Дозата трябва да се промени според препоръките в точка 4.2.

Реактивация на хепатит В

Приложението на Teysuno при носители на хепатит В, HBs антиген негативни или HBs антиген позитивни пациенти или HBs антиген негативни или HBs антиген позитивни пациенти може да доведе до реактивация на хепатит В.

Преди започване на лечението с Teysuno пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекция с хепатит В. Преди започване на лечението пациентите с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и тези, при които HBV теста се е позитивирал по време на лечението трябва да бъдат консултирани от специалисти по чернодробни заболявания и специалисти в лечението на хепатит В. Носители на HBV, при които се налага лечение с Teysuno трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението за признаци и симптоми на активна HBV инфекция, като при тях се препоръчва проследяване на чернодробните функционални показатели или вирусни маркери.

Диария

Пациентите с диария трябва да бъдат внимателно мониторирани и в случай на дехидратация да бъде възстановена загубата на течности и електролити. Трябва да се прилага профилактично лечение за диария, както е показано. Стандартното антидиарийно лечение (като например лоперамид) и интравенозно прилагане на течности/електролити трябва да започне рано при развитие на диария. При настъпване на диария от степен 2 или по-висока трябва да се предприеме временно спиране/коригиране на дозата, ако симптомите персистират въпреки адекватното лечение.

Дехидратация

Дехидратацията и всички съпътстващи електролитни нарушения трябва да бъдат предотвратени или коригирани в началото. Пациентите с анорексия, астения, гадене, повръщане, диария, стоматит и стомашно-чревна обструкция трябва да се мониторира внимателно за признаци на дехидратация. Дехидратацията трябва да се овладява агресивно с рехидратиране и други подходящи мерки. Ако настъпи дехидратация втора степен 2 (или по-висока), лечението трябва да бъде спряно незабавно и да се коригира дехидратацията. Лечението не трябва да се възобновява, докато дехидратацията и подлежащите причини за нея не бъдат коригирани или адекватно контролирани. При необходимост трябва да се направят промени в дозата при настъпване на нежеланата реакция (вж. точка 4.2).

Бъбречна токсичност

Лечението с Teysuno в комбинация с цисплатин може да е свързано с временно намаление на скоростта на гломерулна филтрация, причинено главно от преренални фактори (като например дехидратация, електролитен дисбаланс и т.н.). При пациенти, получавали Teysuno в комбинация с цисплатин, са съобщени нежелани реакции от степен 3 и по-висока, като например повишен креатинин в кръвта, намален креатининов клирънс, токсична нефропатия и остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). За да се открият ранни промени в бъбречната функция в хода на лечението, трябва да се мониторира внимателно показателите за бъбречната функция (като например серумен креатинин, CrCl). Ако се наблюдава влошаване на скоростта на гломерулната филтрация, дозата на Teysuno и/или цисплатин трябва да бъде коригирана според таблица 6 и да се предприемат съответните поддържащи мерки (вж. точка 4.2).

Дехидратацията и диарията могат да засилят риска от бъбречна токсичност при цисплатин.

Трябва да се приложи хиперхидратация (форсирана диуреза) съгласно КХП на цисплатин, за да се намали рискът от бъбречна токсичност, свързан с лечението с цисплатин.

Гимерацил увеличава експозицията на 5-флуороурацил (5-FU) чрез инхибиране на DPD, главният ензим за метаболизиране на 5-FU. Гимерацил се очиства основно през бъбреците (вж. точка 5.2); затова при пациенти с бъбречна недостатъчност бъбречният клирънс на гимерацил е намален и по този начин се увеличава експозицията на 5-FU. Може да се очаква токсичността, свързана с лечението, да се засили с увеличаване на експозицията на 5-FU (вж. точка 5.2).

Тежко бъбречно увреждане

Лечение с Teysuno не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради възможна по-висока честота на нежелани реакции на кръвната и лимфната системи и възможността от неочаквано по-висока експозиция на 5-FU, в резултат на колебанията в бъбречната функция при тези пациенти, освен ако ползите несъмнено надхвърлят рисковете (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Очна токсичност

Най-честите очни нарушения, свързани с лечението, при пациенти от проучвания в Европа/САЩ, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, са нарушения на слъзните жлези (8,8%), включващи засилено съзене, сухо око и придобита дакриостеноза (вж. точка 4.8).

Повечето очни реакции ще отзвучат или ще се подобрят със спиране на лекарствения продукт и правилно лечение (поставяне на изкуствени слъзи, очни капки с антибиотик, имплантиране на стъклени или силиконови тръби в слъзните отвори или канали и/или ползване на очила вместо контактни лещи). Трябва да се положат усилия, за да се осигури ранно откриване на очни реакции, включително ранен преглед при офталмолог в случай на персистиращи или намаляващи зрението очни симптоми, като например съзене или корнеални симптоми.

Направете справка в КХП на цисплатин за очните нарушения, наблюдавани при лечението с цисплатин.

Хиперамонемия

При Teysuno е наблюдавана хиперамонемия. При пациенти, които развиват необясними неврологични симптоми (като атаксия, летаргия или промени в психичното състояние), нивата на амоняк трябва да бъдат измерени и трябва да се започне подходящо клинично лечение. Ако неврологичните симптоми на хиперамонемия се влошат до хиперамонемична енцефалопатия, трябва да се обмисли спиране на Teysuno.

Антикоагуланти, производни на кумарина

При пациенти, получаващи перорални антикоагуланти, производни на кумарина, антикоагулантният отговор трябва да се проследява внимателно (Международно нормализирано съотношение (International Normalized Ratio, INR) за протромбиново време или протромбиново време (prothrombin time, PT)) и дозата на антикоагуланта съответно да се коригира (вж. точка 4.5). Употребата на антикоагулант, произведен на кумарина, в клиничните проучвания е била свързана с повишение на INR и стомашно-чревно кървене, тенденция за кървене, хематурия и анемия при пациенти, получаващи лечение с Teysuno.

Бривудин

Бривудин не трябва да се прилага съпътстващо с Teysuno. Съобщени са случаи с летален изход

след лекарствено взаимодействие с капецитабин. Трябва да има най-малко 4-седмичен период на изчакване между края на лечението с бривудин и началото на лечение с Teysuno. Лечение с бривудин може да се започне 24 часа след последната доза Teysuno (вж. точка 4.3 и 4.5). При случайно приложение на бривудин при пациенти, които се лекуват с Teysuno, трябва да се вземат ефективни мерки за намаляване токсичността на Teysuno. Препоръчва се незабавна хоспитализация. Трябва да се предприемат всички мерки за предотвратяване на системни инфекции и дехидратация.

Индуктори на DPD

Ако едновременно с Teysuno се наложи да се прилага индуктор на DPD, експозицията на 5-FU може да не достигне ефикасното ниво. Тъй като обаче понастоящем не са известни индуктори на DPD, взаимодействието на индуктор на DPD и Teysuno не може да бъде оценено.

Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD):

Активността на DPD е скоростоопределяща за катаболизма на 5-FU. (вж. точка 5.2). Затова пациентите с DPD недостатъчност са изложени на повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидини, включително, например, стоматит, диария, възпаление на лигавиците, неутропения и невротоксичност.

Токсичността, свързаната с DPD недостатъчност, обикновено се проявява по време на първия цикъл на лечение или след повишаване на дозата.

Пълна DPD недостатъчност

Пълният дефицит на DPD се среща рядко (при 0,01-0,5% от популацията на бялата раса). Пациентите с пълна недостатъчност на DPD са изложени на висок риск от животозастрашаваща или летална токсичност и не трябва да се лекуват с Teysuno (вж. точка 4.3).

Частична DPD недостатъчност

Изчислено е, че частичната недостатъчност на DPD засяга 3-9% от популацията на бялата раса. Пациентите с частична недостатъчност на DPD са изложени на повишен риск от тежка и потенциално животозастрашаваща токсичност. Трябва да се има предвид използването на намалена начална доза, за да се ограничи тази токсичност. Дефицитът на DPD трябва да се разглежда като показател, който трябва да се вземе предвид във връзка с други рутинни мерки при намаляване на дозата. Първоначалното намаляване на дозата може да повлияе на ефикасността на лечението. При липса на сериозна токсичност следващите дози може да се повишат при внимателно наблюдение.

Тестване за DPD недостатъчност

Препоръчва се фенотипно и/или генотипно тестване преди започване на лечението с Teysuno въпреки несигурността по отношение на оптималните методологии на тестване преди лечението. Трябва да се вземат предвид приложимите клинични ръководства.

Когато това изследване не е направено, неговото извършване се препоръчва за пациенти, при които се обмисля преминаването към Teysuno от друг флуоропиримидин поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност с цел определяне дали DPD фенотипът и/или генотипът може да са изиграли роля при развитието на токсичност към друг флуоропиримидин.

Генотипна охарактеризиране на DPD недостатъчност

При тестването преди лечението за откриване на редки мутации на гена DPYD може да се установят пациенти с дефицит на DPD.

Четири варианта на DPYD с.1905 + 1G> A [известен също като DPYD * 2A], с.1679T> G [DPYD * 13], с.2846A> T и с.1236G> A/НарВ3 могат да са причина за пълна липса или намаление на ензимната активност на DPD. Други редки варианти също могат да са свързани с повишен риск от тежка или животозастрашаваща токсичност.

Известно е, че някои хомозиготни и съставни хетерозиготни мутации в локуса на гена DPYD (напр. комбинации от четирите вариации с най-малко един алел на с.1905 + 1G> A или с.1679T> G) предизвикват пълна или почти пълна липса на ензимна активност на DPD.

Пациентите с определени хетерозиготни вариации на DPYD (включително с.1905 + 1G> A, с.1679T> G, с.2846A> T и с.1236G> A / НарВ3 варианти) имат повишен риск от поява на тежка токсичност при лечение с флуоропиримидини.

Честотата на наличие на хетерозиготен с.1905 + 1G> генотип в гена DPYD при пациенти от бялата раса е около 1%; 1,1% за с.2846A> T; 2,6-6,3% за с.1236G> A/НарВ3 варианти и 0,07 до 0,1% за с.1679T> G.

Данните за честотата на четирите вариации на DPYD в други популации, различни от бялата раса, са ограничени. Понастоящем четирите вариации на DPYD (с.1905 + 1G> A, с.1679T> G, с.2846A> T и с.1236G> A/НарВ3) се считат за практически отсъстващи в популации от африкански (-американски) или азиатски произход.

Фенотипно охарактеризиране на DPD недостатъчност

За фенотипно охарактеризиране на DPD недостатъчност се препоръчва преди лечението да се измерят кръвните нива на ендогенния DPD субстрат урацил (U) в плазмата.

Повишените концентрации на урацил преди лечение са свързани с повишен риск от токсичност. Въпреки наличието на известна несигурност по отношение на праговите стойности на урацил, определящи пълн и частичен дефицит на DPD, ниво на урацил в кръвта ≥ 16 ng/ml и <150 ng/ml трябва да се счита за показателно за частичен дефицит на DPD, което е свързано с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидини. Ниво на урацил в кръвта ≥ 150 ng/ml трябва да се счита за показателно за пълна DPD недостатъчност и е свързано с риск от животозастрашаваща или летална токсичност, свързана с флуоропиримидини.

Микросателитна нестабилност (MCH)

Teysuno не е бил проучван при пациенти с рак на стомаха и MCH. Връзката между чувствителност към 5-FU и MCH при пациенти със рак на стомаха не е ясна и връзката между Teysuno и MCH при рак на стомаха не е известна.

Глюкозна/галактозна непоносимост/малабсорбция

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозна/галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Други перорални флуоропиримидини

Няма налични клинични проучвания, сравняващи Teysuno с други перорални 5-FU съединения. По тази причина Teysuno не може да се използва като заместител на други перорални 5-FU

продукти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия при възрастни или педиатрични пациенти.

Бривудин

Описано е клинично значимо взаимодействие между бривудин и флуоропиримидини (напр. капецитабин, 5-флуороурацил, тегафур), което е резултат от инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата от бривудин. Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидин, е потенциално летално. Поради това бривудин не трябва да се прилага съпътстващо с Teysuno (вж. точка 4.3 и 4.4). Трябва да има поне 4-седмичен период на изчакване между края на лечението с бривудин и началото на лечение с Teysuno. Лечение с бривудин може да се започне 24 часа след последната доза Teysuno.

Други флуоропиримидини

Едновременното прилагане на други флуоропиримидини, като например капецитабин, 5-FU, тегафур или флуцитозин, може да доведе до допълнителна токсичност и е противопоказано. Препоръчва се минимален период на очистване от 7 дни между приложение на Teysuno и други флуоропиримидини. Периодът на очистване, описан в КХП на другите флуоропиримидинови лекарствени продукти, трябва да се спазва, ако трябва да се приложи Teysuno след други флуоропиримидинови лекарствени продукти.

Инхибитори на CYP2A6

Тъй като CYP2A6 е основният ензим, отговорен за превръщането на тегафур в 5-FU, едновременното прилагане на известен инхибитор на CYP2A6 и Teysuno трябва да бъде избягвано, тъй като ефективността на Teysuno може да бъде намалена (вж. точка 5.2).

Фолинат/фолинова киселина

Няма данни за едновременното прилагане на фолинова киселина с Teysuno в комбинация с цисплатин. Метаболитите на фолинат/фолинова киселина обаче образуват третична структура с тимидилат синтазата и флуородеоксиуридин монофосфата (fluorodeoxyuridine monophosphate, FdUMP), като потенциално засилват цитотоксичността на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като е известно, че фолиновата киселина засилва активността на 5-FU.

Нитроимидазоли, включително метронидазол и мизонидазол

Липсват данни за едновременното прилагане на нитроимидазоли с Teysuno в комбинация с цисплатин. Нитроимидазолите обаче могат да намалят клирънса на 5-FU и по този начин да увеличат плазмените нива на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като съвместното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

Метотрексат

Липсват данни за едновременното прилагане на метотрексат с Teysuno в комбинация с цисплатин. Метотрексат полиглутамат обаче инхибира тимидилат синтазата и дихидрофолат редуктазата, като потенциално повишава цитотоксичността на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като съвместното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

Клозапин

Липсват данни за едновременното прилагане на клозапин с Teysuno в комбинация с цисплатин. Все пак, поради възможни адитивни фармакодинамични ефекти (миелотоксичност), се препоръчва повишено внимание, тъй като едновременното прилагане може да засили риска от и тежестта на хематологичната токсичност на Teysuno.

Циметидин

Липсват данни за едновременното прилагане на циметидин с Teysuno в комбинация с цисплатин. Едновременното прилагане обаче може да намали клирънса, като по този начин увеличи плазмените нива на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

Антикоагуланти, производни на кумарина

Активността на антикоагулантите, производни на кумарина, се засилва от Teysuno. Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното прилагане на Teysuno и антикоагуланти, производни на кумарина може да увеличи риска от кървене (вж. точка 4.4).

Фенитоин

Флуоропиримидините могат да повишат плазмената концентрация на фенитоина, когато се прилагат едновременно с фенитоин, като причиняват фенитоинова токсичност. Препоръчва се често мониториране на кръвните/плазмените нива на фенитоин, когато се прилагат едновременно Teysuno и фенитоин. Ако е показано, дозата на фенитоин трябва да се коригира в съответствие с КХП на фенитоин. Ако се развие фенитоинова токсичност, трябва се предприемат съответни мерки.

Други

Въз основа на неклинични данни, алопуринол може да намали противотуморната активност поради потискане на фосфорилирането на 5-FU. По тази причина едновременното прилагане с Teysuno трябва да се избягва.

Храна

Приемането на Teysuno с храна намалява експозицията на отерацил и гимерацил, с по-изразен ефект при отерацил, отколкото при гимерацил (вж. точка 5.2). Той може да се приема с вода поне 1 час преди или 1 час след хранене (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене / Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват бременност, докато са подложени на лечение с този лекарствен продукт.

Контрацептивни мерки трябва да бъдат вземани от пациентите мъже, по време на и до 3 месеца след спиране на лечението с Teysuno.

Контрацептивни мерки трябва да бъдат вземани от пациентите жени, по време на и до 6

месеца след спиране на лечението с Teysuno.

Бременност

Teysuno е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3). Докладвани са случаи на фетални малформации. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност. Също както други флуоропиримидини, прилагането на Teysuno е причинявало ембриолеталност и тератогенност при животни (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее, докато приема Teysuno, лечението трябва да се преустанови и трябва да се обясни потенциалният риск за фетуса. Трябва да се обмисли генетична консултация.

Кърмене

Teysuno е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали Teysuno или метаболитите му се отделят в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни са доказали отделянето на Teysuno или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да бъде изключен риск за новороденото/кърмачето. Кърменето трябва да бъде преустановено, докато се провежда лечение с Teysuno.

Фертилитет

Липсват налични данни за ефекта на Teysuno в комбинация с цисплатин върху фертилитета при хора. Неклинични проучвания показват, че Teysuno видимо не засяга мъжкия или женския фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3).

Направете справка в КХП на цисплатин за ефектите му върху фертилитета, бременността и кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Teysuno повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като умората, световъртежът, замъгленото зрение и гаденето са чести нежелани реакции на Teysuno в комбинация с цисплатин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Teysuno в комбинация с цисплатин се основава главно на данните от клинично проучване на 593 пациенти с рак на стомаха в напреднал стадий, лекувани с този режим. Освен това е налице постмаркетингов опит при 866 000 пациенти от Азия (главно японци).

Сред 593 пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, най-честите тежки нежелани реакции (степен 3 и по-висока, с честота поне 10%) са неутропения, анемия и умора.

Таблица на нежеланите реакции

Използвани са следните категории, за да се подредят нежеланите реакции по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Честотата на много честите, честите и нечестите нежелани реакции е от

593 пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, при клинични проучвания. Честотата на медицински значимите редки и много редки нежелани реакции е получена от постмаркетингово наблюдение на 866 000 пациенти в Азия (главно японци), лекувани с терапия, базирана на Teysuno. Всеки термин е представен само в най-високата честотна категория и при всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 9: Нежелани реакции, представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност при всяко групиране по честота

Системо-органични класове ^a	Много чести	Чести	Нечести	Редки / Много редки
Инфекции и инфестации			Неутропеничен сепсис, септичен шок, сепсис, инфекция, пневмония, бактериемия, инфекция на дихателните пътища, инфекция на ГДП, остър пиелонефрит, инфекция на пикочните пътища, фарингит, назофарингит, ринит, зъбна инфекция, кандидоза, лабиален херпес, паронихия, фурункул	Реактивация на хепатит В
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Туморна хеморагия, ракова болка	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения	Фебрилна неутропения, лимфопения	Панцитопения, удължено протромбиново време, увеличено INR, хипопротромбинемия, скъсено протромбиново време, гранулоцитоза, левкоцитоза, еозинофилия, лимфоцитоза, намален брой моноцити, увеличен брой моноцити, тромбоцитемия	Дисеминирана интраваскуларна коагулация
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Надбъбречна хеморагия	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Дехидратация, хипокалиемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хипомагниземия, хипоалбуминемия, хиперкалиемия	Хипергликемия, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена, лактатдеhidрогеназа в кръвта, хипофосфатемия, хипермагниземия, подагра, хипопротеинемия, хиперглобулинемия, хиперлипидемия, намален перорален прием	Хиперамонемия
Психични нарушения		Безсъние	Обърканост, безпокойство, личностни нарушения, халюцинации, депресия, тревожност, намалено либидо, потисната сексуалност	
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия	Замайване, главоболие, дисгеузия	Мозъчно-съдов инцидент, инфаркт на малкия мозък, мозъчно-съдово нарушение, гърч, исхемичен инсулт, синкоп, хемипареза, афазия, атаксия, метаболитна енцефалопатия, загуба на съзнание, неврит на слуховия нерв, нарушение на паметта, нарушение в равновесието, сънливост, тремор, агеузия, паросмия, усещане за парене, мравучкане	Левкоенцефалопатия, аносмия

Системо- органи класове ^a	Много чести	Чести	Нечести	Редки / Много редки
Нарушения на очите		Нарушение на зрението, нарушение на слъзните жлези, конюнктивит, очно нарушение, нарушение на роговицата ^b	Очна алергия, птоза на клепача, еритем на клепача	
Нарушения на ухото и лабиринта		Увреждане на слуха, глухота	Световъртеж, конгестия на ухото, дискомфорт в ухото	
Сърдечни нарушения			Сърдечна недостатъчност, остър миокарден инфаркт, перикарден излив, предсърдно мъждене, стенокардия, сърдечно мъждене, тахикардия, палпитации	
Съдови нарушения		Хипотония, дълбока венозна тромбоза, хипертония	Тромбоза на илиачната артерия, хиповолемичен шок, артериална тромбоза на крайник, тромбоза, зачервяване, тазова венозна тромбоза, тромбоза на вените, флебит, повърхностен флебит, ортостатична хипотония, хематом, хиперемия, топли вълни	
Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения		Диспнея, епистаксис, хълцане, кашлица	Белодробен емболизъм, хеморагия в дихателните пътища, задух при усилие, фаринголарингеална болка, ринорея, фарингеален еритем, алергичен ринит, дисфония, продуктивна кашлица, носна конгестия	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, гадене, запек	Стомашно-чревен кръвоизлив, стоматит, стомашно-чревно възпаление, флатуленция, коремна болка, дисфагия, коремен дискомфорт, диспепсия, сухота в устата	Стомашно-чревна перфорация, езофагит, стомашно-чревна инфекция, илеус, стомашно-чревна обструкция, асцит, едем на устната, спазъм на хранопровода, стомашна язва, ГЕРБ, рефлукс гастрит, ретроперитонеална фиброза, стомашно-чревно нарушение, анална хеморагия, хемороиди, слюнчена хиперсекреция, гадене, нарушения на слюнчените жлези, хейлит, аерофагия, оригване, глосодиния, болка в устата, чупливи зъби	Остър панкреатит, терминален илеит
Хепатобилиарни нарушения		Хипербилирубинемия, увеличение на АЛТ, увеличение на АСАТ	Отклонения в чернодробните функционални тестове, увеличение на гама-глутамилтрансферазата	Остра чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, обрив, хиперпигментация на кожата, суха кожа, сърбеж, алопеция	Ексфолиативен обрив, лющене на кожата, некротичен мигриращ еритем, кървави мехурчета, алергичен дерматит, кожна реакция, акнеиформен дерматит, еритема, повишена склонност към образуване на хематоми, пурпура, хиперхидроза, нощни изпотявания, атрофия на ноктите, нарушение на пигментацията, промяна в цвета на кожата, хипертрихоза	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, реакция на фоточувствителност, нарушение на ноктите
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна болка	Мускулни спазми, артралгия, болка в крайник, болка в гърба, болка в шията, болка в костите, оток на става, дискомфорт в крайник, напрежение в мускулите, мускулна слабост	Рабдомиолиза

Системо-органни класове ^a	Много чести	Чести	Нечести	Редки / Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна недостатъчност, увеличен серумен креатинин, намалена гломерулна филтрация, увеличена урея в кръвта	Токсична нефропатия, олигурия, хематурия, бъбречно увреждане, полакиурия, повишен серумен креатинин, понижен креатинин в кръвта	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, чувствителност на гърдите, болезнено зърно	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, астения	Възпаление на лигавицата, пирексия, намалено телло, периферен оток, тръпки	Мултиорганна недостатъчност, влошено функционално състояние, болка, оток, гръдна болка, гръден дискомфорт, генерализиран оток, оток на лицето, локализиран оток, увеличение на теллото, бързо насищане, усещане за студ, реакция на мястото на инжектиране, общо неразположение	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Контузия, лекарствена грешка	
^a Нежеланите реакции в системо-органен клас (system organ class, SOC) „Изследвания“ са преместени в съответните клинично подходящи системо-органни класове, свързани с техния таргетен орган. Различните предпочитани MedDRA термини, които се приемат за клинично подобни са групирани в единствен термин. ^b вкл. дефект на роговичния епител, ерозия на роговицата, лезия на роговицата, помътняване на роговицата, перфорация на роговицата, кератит, точковиден кератит, улцерозен кератит, дефицит на лимбални стволови клетки, намалена зрителна острота, увредено зрение, замъглено зрение.				

Други клинични проучвания с Teysuno в комбинация с цисплатин

Въпреки че при проучванията на Teysuno в комбинация с цисплатин, проведени в Япония, се използват дози и схеми на прилагане, различни от този режим, профилът на безопасност от тези проучвания е подобен, като най-честите прояви на токсичност са хематологична, стомашно-чревна токсичност, отпадналост и анорексия.

Опит от постмаркетингово наблюдение при пациенти с рак на стомаха

Профилът на безопасност на Teysuno при постмаркетингово проучване за наблюдение на безопасността в Япония при 4 177 пациенти, лекувани с Teysuno за рак на стомаха в напреднал стадий, като цяло е подобен на този, наблюдаван при този режим, и в японските проучвания по регистър (т.е. основните прояви на токсичност са левкоцитопения, анорексия и гадене/повръщане).

Безопасност на Teysuno при пациенти с метастатичен колоректален рак, при които е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност

В подгрупа от 53 mCRC пациенти, в рамките на кохортно проучване на 200 пациента с различни плътни тумори, мнозинството от пациентите с mCRC (92%), които проявяват сърдечно-съдова

токсичност, докато приемат капецитабин – или 5-FU-базирана химиотерапия, могат безопасно да преминат на S-1 и да продължат лечение с повторна поява на сърдечно-съдова токсичност (клас 1), наблюдавана при 8%.

Други нежелани събития по време на лечението с S-1 на тази подгрупа включват хематологична токсичност от клас 3-4 при 8% и нехематологични нежелани събития от клас 2-4 при 36% (невропатия 15%, инфекция 7%, тромбоемболично събитие 6%, диария 4%, гадене 2%, синдром ръка-крак 2%).

В ретроспективно кохортно проучване на 47 пациента с метастатичен колоректален рак от Нидерландският регистър за колоректален рак (PLCRC), при преминаването към S-1 поради предизвикан от капецитабин синдром ръка-крак (n=36) или сърдечно-съдова токсичност (n=10), остротата на синдрома ръка-крак се е понижила или събитието е отшумяло напълно при лечението с S-1 и няма докладвани случаи за рецидив на сърдечно-съдова токсичност от 10-те пациента, които са преминали на S-1 поради нежелани събития, свързани със сърдечно-съдовата система.

Описание на избрани нежелани реакции

Очна токсичност

Термините за свързана с лечението очна токсичност са комбинирани както следва.

Единствената нежелана реакция от степен 3 или по-висока е намалена зрителна острота.

- Зрителното нарушение включва нежелани реакции като замъглено зрение, диплопия, фотопсия, намалена зрителна острота и слепота;
- Нарушението на слъзните жлези включват нежелани реакции на засилено слъзоотделяне, сухо око и придобита дакриостеноза;
- Нарушението на очите включва нежелани реакции на сърбеж в окото, очна хиперемия, дразнене на окото, очно нарушение и усещане за чуждо тяло в окото.

Невропатия

Съобщава се за централна и периферна невропатия при пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин. Терминът периферна невропатия включва следните съобщени нежелани реакции: периферна сетивна невропатия, парестезия, хипоестезия, периферна невропатия, полиневропатия, невротоксичност и дизестезия.

Специални популации

Старческа възраст (вж. точка 4.2)

Проучването FLAGS, сравняващо безопасността при 71 пациенти ≥ 70 -годишна възраст (старческа възраст) и 450 пациенти < 70 -годишна възраст, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, показва, че честотата на всички нежелани реакции от степен 3 и по-висока (62% спрямо 52%), всички сериозни нежелани реакции (30% спрямо 19%) и честотата на преждевременното прекратяване поради нежелани реакции от Teysuno и цисплатин (21% спрямо 12%) се оказва по-висока при пациентите ≥ 70 -годишна възраст. Популационен фармакокинетичен доказва, че експозицията на 5-FU показва тенденция за увеличение с възрастта, но степента на увеличение е в рамките на индивидуалната вариабилност. Тези промени с възрастта са свързани с бъбречната функция, измерена с креатининовия клирънс (вж. точка 5.2).

Пол

Не са установени клинично значими разлики за безопасността между мъже (N=382) и жени

(N=139) при проучването FLAGS.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.2)

Сравнение на 218 пациенти с лека степен на бъбречно увреждане на изходно ниво (CrCl от 51 до 80 ml/min) с 297 пациенти с нормална бъбречна функция на изходно ниво (CrCl >80 ml/min), лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, в проучването FLAGS сочи, че не съществуват клинично значими разлики по отношение на безопасността между пациенти с лека степен на бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция.

В проучване, проведено при пациенти с бъбречно увреждане, най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщени при всички цикли във всички групи са били диария (57,6%), гадене (42,4%), повръщане (36,4%), умора (33,3%) и анемия (24,2%). В това проучване, 7 пациенти с умерено бъбречно увреждане са били лекувани с 20 mg/m² Teysuno два пъти дневно, докато 7 пациенти с тежко бъбречно увреждане са получавали 20 mg/m² Teysuno веднъж дневно. Не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност в Цикъл 1, при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане. Честотата на нежеланите лекарствени реакции на кръвната и лимфната системи, наблюдавани във всички цикли, при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане, са съответно 28,6% и 44,4%. Дозата на един пациент, в групата с тежко увреждане, е била намалена до 13,2 mg/m² веднъж дневно, в началото на Цикъл 12, поради нежелана лекарствена реакция (диария степен 2) в Цикъл 11.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания с Teysuno, приложен самостоятелно или в комбинация с цисплатин, при педиатрични пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване на нежелани лекарствени реакции, описана в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високата еднократно приета доза Teysuno е била 1400 mg; този пациент е развил левкопения (степен 3). Съобщените прояви на остро предозиране включват гадене, повръщане, диария, мукозит, стомашно-чревно дразнене, кървене, потискане на костния мозък и дихателна недостатъчност. Медицинското лечение на предозирането трябва да включва обичайните терапевтични и поддържащи мерки с цел коригиране на наличните клинични прояви и предотвратяване на възможните усложнения.

Няма познат антидот в случай на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, антиметаболитни средства,, АТС код: L01BC53.

Механизъм на действие

Teysuno е перорален флуоропиридинов противораков лекарствен продукт. Той представлява комбинация от три активни вещества с фиксирана доза: тегафур, който след абсорбция се превръща в противораковото вещество 5-FU; гимерацил – инхибитор на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) за предотвратяване на разграждането на 5-FU в организма; и отерацил – инхибитор на оротат-фосфорибозилтрансферазата (orotate phosphoribosyltransferase, OPRT), която намалява активността на 5-FU в нормална стомашно-чревна лигавица. Комбинацията на тегафур, гимерацил и отерацил е определена като оптимално моларно съотношение 1:0,4:1 за поддържане на експозицията на 5-FU като по този начин да се поддържа противотуморната активност при намаляване на токсичността, свързана със самостоятелното приложение на 5-FU.

Тевафур е предлекарство на 5-FU с добра перорална бионаличност. След перорално приложение тевафур постепенно се превръща в 5-FU *in vivo*, основно чрез CYP2A6 ензимна активност в черния дроб. 5-FU се метаболизира чрез чернодробния ензим DPD. 5-FU се активира в клетките чрез фосфорилиране до активния му метаболит 5-флуоро-деоксиуридин-монофосфат (FdUMP). FdUMP и редуцираният фолат се свързват с тимидилат синтазата, което води до образуване на терциерен комплекс, който инхибира синтеза на ДНК. Освен това 5-флуоруридин-трифосфат (5-fluorouridine-triphosphate, FUTP) се инкорпорира в РНК, като предизвиква нарушение на функциите ѝ.

Гимерацилът инхибира метаболизма на 5-FU, като инхибира обратимо и селективно DPD – основния метаболизиращ ензим за 5-FU, така че се постигат по-високи плазмени нива на 5-FU с прилагане на по-ниска доза тевафур.

След перорално приложение, отерацил се разпределя във високи концентрации в нормалните тъкани на стомашно-чревния тракт, докато в кръвта и туморната тъкан при проучвания върху животни са наблюдавани значително по-ниски концентрации.

Фармакодинамични ефекти

В проучване с увеличаване на дозата, сравняващо поносимостта на 5-FU в Teysuno и тевафур + гимерацил (без отерацил), дозовото ниво 25 mg/m² не може да бъде достигнато при отсъствие на отерацил, поради наличие на токсичност, ограничаваща дозата (диария степен 3 при 2 пациента и кардиореспираторен арест при 1 пациент) в рамото на тевафур+гимерацил. Фармакокинетичният профил на 5-FU е подобен при наличие или отсъствие на отерацил.

Стойностите на средната максимална концентрация на 5-FU (C_{max}) и на площта под кривата концентрация-време (AUC) са приблизително 3 пъти по-високи след приложение на Teysuno, отколкото след самостоятелно приложение на тевафур, въпреки 16 пъти по-ниската доза на Teysuno (50 mg тевафур) в сравнение с тевафур, приложен самостоятелно (800 mg), и се обясняват с инхибирането на DPD от гимерацил. Максималната плазмена концентрация на урацил е наблюдавана на четвъртия час с възвръщане към изходните нива за около 48 часа след прилагане на дозата, като показва обратимостта на инхибирането на DPD от гимерацил.

Проучване на ефекта на Teysuno върху сърдечната реполяризация, проведено при пациенти с рак в напреднал стадий, отговаря на определението за отрицателно проучване съгласно указанията на Международната конференция по хармонизация (International Conference on Harmonisation, ICH). Не е наблюдавана съответна връзка между абсолютните стойности на QTcF интервала или промени спрямо изходните стойности и максималните плазмени концентрации на съставките на Teysuno.

Клинична ефективност и безопасност

Проучване фаза I установява актуалния режим, като оценява кохорти с Teysuno и цисплатин от

30 mg/m² и 60 mg/m² (наблюдаваните ограничаващи дозата токсичности (DLT) са били умора, диария и дехидратация); 25 mg/m² и 60 mg/m²; и 25 mg/m² и 75 mg/m². Въпреки отсъствието на DLT в последната кохорта, дозата на цисплатин не е била повишена повече от 75 mg/m².

В проучване FLAGS фаза III не се установява видима връзка между AUC на 5-FU (рамо Teysuno/цисплатин) и концентрацията на 5-FU (рамо 5-FU/цисплатин) по време на цикъл 1 и резултатите за ефективност за обща преживяемост (overall survival, OS) или преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS).

Проведено е фаза I проучване, за оценка на ФК на съставките на Teysuno и техните метаболити, при пациенти с карцином, с нарушена бъбречна функция, в сравнение с тези с нормална бъбречна функция. В това проучване, антитуморна активност е измерена чрез най-добър пълен туморен отговор. Повечето от пациентите (70,4%), са имали стабилно заболяване като най-добър отговор (въз основа на оценката на изследователя по RECIST критерия) и 29,6% от пациентите са имали прогресиращо заболяване, като най-добър общ отговор. В първия цикъл на лечение не е наблюдавана токсичност, ограничаваща дозата.

Рак на стомаха в напреднал стадий:

Данните от многоцентрово, многонационално (изключващо Азия), рандомизирано, контролирано, отворено клинично проучване фаза III (FLAGS) подкрепят употребата на Teysuno в комбинация с цисплатин за лечение на пациенти с рак на стомаха в напреднал стадий. В това проучване 521 пациенти са рандомизирани на лечение с Teysuno (25 mg/m² перорално два пъти дневно в продължение на 21 дни, последвани от 7-дневен период на почивка) и цисплатин (75 mg/m² интравенозна инфузия на всеки 4 седмици); а 508 пациента са рандомизирани на лечение с 5-FU (1000 mg/m²/24 часа под формата на продължителна интравенозна инфузия от дни 1 до 5, които се повтарят на всеки 4 седмици) и цисплатин (100 mg/m² като интравенозна инфузия на ден 1, повтаряна на всеки 4 седмици). Характеристиките на пациентите са представени на таблица 10.

Таблица 10: Демографски и изходни характеристики на пациентите в проучването FLAGS

	Тейсуно + Цисплатин 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + Цисплатин 100 mg/m ² (N=508)
Пол, n (%)		
Мъже	382 (73)	347 (68)
Жени	139 (27)	161 (32)
Възраст, години		
Медиана (Диапазон)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Раса, n (%)		
Бяла		
Черна или афроамериканска	447 (86)	438 (86)
Азиатска	5 (1,0)	7 (1,4)
Американски индианци или с ескимоси	4 (0,8)	4 (0,8)
Други	4 (0,8)	6 (1,2)
	61 (12)	53 (10)
Функционално състояние по ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Локализация на първичната лезия, n (%)		
Стомах		
Място на съединение на стомаха и хранопровода	438 (84)	417 (82)
Двете	82 (16)	88 (17)
	1 (0,2)	3 (0,6)
Метастатично заболяване, n (%)		
≥2 метастатични места	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

По отношение на първичната крайна точка на обща преживяемост, Teysuno в комбинация с цисплатин показва не по-малка ефективност от 5-FU в комбинация с цисплатин (вж. таблица 11). По време на основния анализ, медианата на периода на проследяване за обща преживяемост при пълния набор данни за анализ е бил 18,3 месеца.

Таблица 11: Обща преживяемост и преживяемост без прогресия във FLAGS

Крайна точка Популация	Teysuno + Цисплатин		5-FU + Цисплатин		Коефициент на риска [95% ДИ]
	N	Медиана [95% ДИ]. месеци	N	Медиана [95% ДИ]. месеци	
Обща преживяемост					
„Планирани за лечение“	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Пълен набор данни за анализ	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Преживяемост без прогресия					
Пълен набор данни за анализ	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

ДИ = доверителен интервал; Пълен набор данни за анализ = всички рандомизирани лекувани пациенти, анализирани според разпределението (популация на основния анализ)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Teysuno във всички подгрупи на педиатричната популация при стомашен аденокарцином (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

При метастатичен колоректален рак, след преминаването на Teysuno, когато е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност.

В рамките на европейско кохортно проучване на 200 пациенти, които са преминали от 5-FU или базирана на капецитабин терапия поради сърдечно-съдова токсичност и са продължили с терапия с Teysuno, има подгрупа пациенти с метастатичен колоректален рак (n=53). В тази подгрупа от пациенти с mCRC мнозинството от пациентите (92%) са успели успешно да преминат на Teysuno и да продължат своето лечение, независимо от терапевтични комбинации, като повторна поява на сърдечно-съдова токсичност се наблюдава при 8% (всички от клас 1). След извършването на това преминаване 100% от пациентите успяват да завършат планираната за тях химиотерапия. В допълнение, за пациентите със CRC с метастатично заболяване, средната обща преживяемост е 26 месеца (95% доверителен интервал 22-31), с 5-годишна преживяемост от 12%.

В ретроспективно кохортно проучване на 47 пациента с колоректален рак от Нидерландския регистър на колоректален рак (PLCRC), при преминаване към S-1 поради предизвикан от капецитабин синдром ръка-крак (n=36) или сърдечно-съдова токсичност (n=10), средното време от започване на лечението с капецитабин до първото документирано развитие на заболяването след започването на лечение с S-1 е 414 дни (95% доверителен интервал 332-568 дни).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (РК) при еднократно и многократно прилагане на Teysuno в комбинация с цисплатин е оценена в три проучвания. Проведени са осемнадесет допълнителни фармакокинетични проучвания с прилагане на съответния режим, като монотерапия. Всичките проучвания са проведени при раковоболни пациенти.

Абсорбция

След прилагане на еднократна доза от 50 mg Teysuno (изразена като съдържание на тегафур) при мъже (приблизително 30 mg/m² въз основа на телесна повърхност от 1,56 до 2,10 m² за типичен пациент; N=14), медианата на T_{max} на компонентите на Teysuno тегафур, гимерацил и отерацил е съответно 0,5, 1,0 и 2,0 часа, а средната $\pm$ стандартно отклонение (SD) AUC_{0-inf} и на C_{max} са 1 4595 $\pm$ 4 340 ng час/ml и 1 762 $\pm$ 279 ng/ml на тегафур, 1 884 $\pm$ 640 ng час/ml и 452 $\pm$ 102 ng/ml на гимерацил, 556 $\pm$ 281 ng час/ml и 112 $\pm$ 52 ng/ml на отерацил. Медианата на T_{max} на 5-FU е 2,0 часа, а средната AUC_{0-inf} и C_{max} са 842 $\pm$ 252 ng час/ml и 174 $\pm$ 58 ng/ml. Нивата на тегафур, гимерацил, отерацил и 5-FU са измерими в продължение на 10 часа след прилагане на дозата. Стационарното състояние на тегафур се достига най-късно до ден 8, след прилагане на гимерацил и отерацил в дози от 30 mg/m².

След прилагане на многократна доза (30 mg/m², изразена като съдържание на тегафур два пъти дневно в продължение на 14 дни; N=10), медианата на T_{max} на тегафур, гимерацил и отерацил е съответно 0,8, 1,0, и 2,0 часа, а съответната средна $\pm$ SD AUC(0-12h) и C_{max} са 19 967 $\pm$ 6 027 ng час/ml и 2 970 $\pm$ 852 ng/ml на тегафур, 1 483 $\pm$ 527 ng час/ml и 305 $\pm$ 116 ng/ml на гимерацил и 692 $\pm$ 529 ng час/ml и 122 $\pm$ 82 ng/ml на отерацил. Медианата на T_{max} за 5-FU е 2,0 часа, а средната AUC(0-12h) и C_{max} са съответно 870 $\pm$ 405 ng час/ml и 165 $\pm$ 62 ng/ml.

Приложението на Teysuno с храна води до намаление на AUC_{0-inf} на отерацил от приблизително 71%, а на гимерацил – приблизително 25% спрямо приложението им на гладно. Едновременно прилагане на инхибитор на протонната помпа (proton pump inhibitor, PPI) намалява ефекта на храната върху фармакокинетичния профил на отерацил, но не в достатъчни граници, за да заличи напълно ефекта на храната. Наблюдава се 15% намаление на AUC_{0-inf} на 5-FU в присъствието на храна спрямо условията на гладно, а експозицията на тегафур не се повлиява от храната (което показва липса на ефект на храната).

Средната AUC_{0-inf} и C_{max} на 5-FU са били приблизително 3 пъти по-големи след приложение на Teysuno (50 mg изразени като съдържание на тегафур), отколкото след приложение само на тегафур (800 mg), докато AUC_{0-inf} и C_{max} на метаболита на 5-FU α -флуоро- β -аланин (FBAL) са били приблизително от 15 до 22 пъти по-ниски след приложението на Teysuno, в сравнение след приложението на тегафур.

Компонентът на Teysuno отерацил не променя фармакокинетичните профили на 5-FU, тегафур, гимерацил, FBAL или урацил. Компонентът гимерацил не повлиява фармакокинетичния профил на тегафур.

Разпределение

Отерацил, гимерацил, 5-FU и тегафур се свързват с протеините съответно 8,4%, 32,2%, 18,4% и 52,3%. Свързването с протеините в човешкия серум не зависи от концентрацията в диапазон от 0,1 до 1,0 μ g/ml за отерацил, гимерацил и 5-FU, и 1,2 до 11,8 μ g/ml за тегафур.

Няма налични клинични данни за разпределението на белязани с изотопи компоненти на Teysuno. Въпреки че за Teysuno, приложен интравенозно при хора, няма налични данни, от

данните за привидния обем на разпределение и екскрецията в урината обемът на разпределение може да бъде изчислен грубо на 16 l/m^2 , 17 l/m^2 и 23 l/m^2 съответно за тегафур, гимерацил и отерацил.

Биотрансформация

Основният метаболитен път за тегафур е през превръщане в 5-FU чрез CYP2A6 в черния дроб, докато гимерацил е стабилен в хомогенат на човешки черен дроб (фракция S9) с аденозин 3'-фосфат 5'-фосфосулфат литиева сол (phosphosulphate lithium salt, PAPS; кофактор за сулфотрансфераза) или никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH). Въз основа на резултати от проучвания *in vitro*, една част от отерацила се разгражда неензимно до 5-азаурацил (5-AZU) от стомашния сок, а след това се превръща в циануринова киселина (cyanuric acid, CA) в храносмилателния тракт. 5-AZU и CA не инхибират ензимната активност на OPRT. Само малко количество отерацил се метаболизира в черния дроб поради ниския му пермеабилитет.

In vitro оценяване посредством човешки чернодробни микрозомни показва, че нито тегафур, нито гимерацил или отерацил показват някакъв свързан инхибиращ ефект върху ензимните активности на изследваните изоформи на цитохром P450 (т.е. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4).

In vitro оценяване с използване на първични култури от човешки хепатоцити показва, че тегафур ($0,7\text{--}70 \mu\text{M}$), гимерацил ($0,2\text{--}25 \mu\text{M}$) и отерацил ($0,04\text{--}4 \mu\text{M}$) притежават малък или не притежават индуктивен ефект върху метаболитната активност на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4/5.

При използване на плазмените концентрации на урацил за оценяване на активността на DPD в клинични проучвания, не са наблюдавани изразени промени в плазмените концентрации на урацил след прилагане на еднократна доза от 800 mg тегафур, докато плазмените концентрации на урацил се увеличават значително след приложение на еднократна доза 50 mg Teysuno (отразява инхибирането на DPD от гимерацил). След еднократно (50 mg) и многократно (30 mg/m^2 два пъти дневно) прилагане на Teysuno при мъже максималните концентрации на урацил, отразяващи инхибирането на DPD, са наблюдавани приблизително 4 часа след дозата. След еднократно и многократно прилагане е наблюдавано сходно инхибиране. Плазмените концентрации на урацил се възвръщат към изходните нива приблизително 48 часа след прилагане, което показва обратимост на инхибирането на DPD от гимерацил.

Елиминиране

При човека привидният терминален елиминационен полуживот ($T_{1/2}$) на 5-FU, наблюдаван след приложение на Teysuno (съдържащ тегафур, предлекарство на 5-FU), е по-дълъг (приблизително $1,6\text{--}1,9$ часа), от този, съобщаван преди това, след интравенозно приложение на 5-FU (от 10 до 20 минути). След еднократна доза Teysuno стойностите на $T_{1/2}$ са в диапазон от $6,7$ до $11,3$ часа за тегафур, от $3,1$ до $4,1$ часа за гимерацил и от $1,8$ до $9,5$ часа за отерацил.

След еднократна доза Teysuno приблизително от $3,8\%$ до $4,2\%$ от приложения тегафур, от 65% до 72% от приложения гимерацил и от $3,5\%$ до $3,9\%$ от приложения отерацил се екскретират непроменени в урината. Относно метаболитите от $9,5\%$ до $9,7\%$ от приложения тегафур се екскретират в урината като 5-FU и приблизително от 70% до 77% като FBAL, което е приблизително от 83% до 91% от приложената доза Teysuno (общо тегафур + 5-FU + FBAL). Не е наблюдаван ефект на гимерацил върху бъбречния клирънс на тегафур, FBAL и 5-FU след приложение на Teysuno, в сравнение с техния клирънс след приложение само на тегафур.

Линейност/нелинейност

В японско проучване фаза I, което използва 5 дозови групи с дози в диапазон от 25 до 200 mg/човек, е налице пропорционално на дозата увеличение на експозицията за тегафур, гимерацил и отерацил. Увеличението на експозицията на 5-FU обаче показва тенденция към по-голямо от пропорционалното увеличение спрямо увеличаващата се доза тегафур.

Фармакокинетика при специални популации

Популационен РК анализ на компонентите на Teysuno и техните метаболити оценява влиянието на различни фактори, включително пол, възраст, храна, етническа принадлежност (бяла сравнена с азиатска), бъбречна и чернодробна функция при 315 пациенти. Бъбречната функция, отразена от креатининовия клирънс, е основният фактор, който повлиява експозицията на гимерацил и 5-FU. С намаление на бъбречната функция се наблюдава увеличение на експозицията на 5-FU в стационарно състояние. Този анализ показва също така, че тенденцията в промените на фармакокинетиката на Teysuno, наблюдавани с увеличението на възрастта, са свързани с промени в бъбречната функция, както е измерено с креатининовия клирънс.

Бъбречно увреждане

В проучване фаза I на монотерапия с Teysuno, което изследва фармакокинетиката на компонентите и метаболитите при пациенти с нормална и нарушена бъбречна функция, пациентите с леко бъбречно увреждане (CrCl от 51 до 80 ml/min), получаващи монотерапия с еднаква доза от 30 mg/m² два пъти дневно (максимално поносима доза за монотерапия) като пациентите с нормална бъбречна функция (CrCl >80 ml/min), има увеличение на средната AUC_{0-inf} на 5-FU спрямо тази на нормалните пациенти. Пациентите с умерено бъбречно увреждане (CrCl от 30 до 50 ml/min), които получават намалена доза от 20 mg/m² два пъти дневно, не показват значимо увеличение на средната AUC_{0-inf} на 5-FU в сравнение с това на нормалната група. Увеличението на експозицията на 5-FU при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане в това проучване, заедно с резултатите от симулацията във фармакокинетичния анализ предполага, че доза Teysuno от 25 mg/m² два пъти дневно при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане може да постигне плазмени концентрации на 5-FU, подобни на тези, получени при пациенти с нормална бъбречна функция, получаващи 30 mg/m² два пъти дневно като монотерапия, а също и тези с умерено бъбречно увреждане, получаващи 20 mg/m² два пъти дневно.

След намалена доза от 20 mg/m² Teysuno, прилагана веднъж дневно при групата с тежка бъбречна недостатъчност (CrCl < 30 ml/min), AUC_{0-inf} на единичната доза и AUC_{0-τ} на многократната доза 5-FU, са приблизително 2 пъти по-високи в групата с тежко бъбречно увреждане, в сравнение с тези, наблюдавани при групата с нормална бъбречна функция, получаващи 30 mg/m² два пъти дневно. Следователно, би могло да се очаква, че ежедневната експозиция на 5-FU ще бъде сравнима в тези групи, като дневната експозиция при пациентите в групата с тежко бъбречно увреждане се основава на прилагането на Teysuno веднъж дневно, докато дневната експозиция на 5-FU при пациентите в групата с нормална бъбречна функция, се основава на прилагането на Teysuno два пъти дневно. Трябва да се отбележи обаче, че експозицията на 5-FU може да бъде променлива и неочаквано по-висока, при пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради въздействието на колебанията в бъбречната функция при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Няма значими различия в AUC на 5-FU, тегафур, гимерацил или отерацил след еднократно или многократно прилагане на Teysuno от 30 mg/m² два пъти дневно при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане, в сравнение с тези с нормална чернодробна функция. След прилагане на еднократна доза има статистически значимо намаление на C_{max} на 5-FU и

гимерацил в групата с тежко чернодробно увреждане спрямо тази на нормалната група, но тази разлика не е наблюдавана след приложение на многократна доза.

Етнически различия

Проучване фаза I изследва фармакокинетиката при монотерапия с Teysuno при пациенти от азиатски (Китай/Малайзия) произход и бели (САЩ) пациенти. В съответствие с по-ниската активност на CYP2A6 при пациентите от азиатски произход, AUC₀₋₁₂ на тегафур е била по-висока, а T_{1/2} е било по-дълго при азиатската група, в сравнение с групата бели. AUC₀₋₁₂ за гимерацил и урацил са били сравними между двете групи, което предполага, че инхибирането на DPD е подобно при азиатската група и при групата бели. Разликата в експозицията на 5-FU при двете групи не е статистически значима. AUC₀₋₁₂ на отерацил при азиатската група е приблизително половината от тази на групата бели, въпреки че тази разлика не е статистически значима поради голямата ѝ индивидуална вариабилност.

Проучвания при японски пациенти подсказват ефект на CYP2A6*4 полиморфизъм върху фармакокинетиката на Teysuno. Въпреки че вариантите на CYP2A6 са свързани с вариабилност на фармакокинетиката на тегафур, AUC на гимерацил, който се влияе от бъбречната функция, е ключовата детерминанта при вариабилността на фармакокинетиката на 5-FU. В проучване фаза III (FLAGS) AUC на тегафур е значимо по-висока при пациенти с алел CYP2A6*4, въпреки че не се установява значима разлика по отношение на AUC на 5-FU и честотата на нежеланите реакции. Следователно различията в CYP2A6 полиморфизма между азиатската популация и популацията от САЩ не изглежда да е ключова детерминанта за различията между популациите в максимално поносимата доза (MTD). Наличните ограничени данни за CYP2A6*4/*4 генотипа при японски пациенти, лекувани с Teysuno, обаче, предполагат значимо намалени нива на 5-FU при тази субпопулация. Не може да се даде препоръка за дозата при тази субпопулация. Този CYP2A6*4 алел е рядък при бялата популация.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Teysuno при педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни показват изменения, типично свързани с приложението на противораков лекарствен продукт, разкриващи цитотоксичните ефекти върху популации от бързо делящи се клетки, като анемия, намаление на функцията на имунната и храносмилателната система, прекъсване на сперматогенезата и атрофия на мъжките и женски репродуктивни органи.

Лечението с Teysuno предизвиква различни кожни ефекти при плъхове (кератоза на лапите и опашката) и при кучета (крусти по кожата и ерозии). Освен това след многократно прилагане са наблюдавани хиперпигментация на кожата и очите, както и помътняване на роговицата при кучета и катаракти при плъхове. Тези изменения са обратими.

Teysuno изглежда не засяга мъжкия фертилитет при плъхове; въпреки това, приложението по всяко време след зачеване води до редица външни, висцерални и скелетни аномалии на фетуса при плъхове и зайци. Следователно съществува висок риск за развитие на токсичност при клинични дози, основно дължаща се на тегафур (5-FU) и в по-малка степен на отерацил.

Teysuno не е карциногенен нито при плъхове, нито при мишки. Не е установено Teysuno да е мутагенен при *in vitro* теста на Ames. Teysuno е кластогенен *in vitro* при използване на клетки от бял дроб на китайски хамстер и е слабо кластогенен *in vivo* при костен мозък от мишка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Състав на капсула

Желатин

Железен оксид, червен (E172)

Титанов диоксид (E171)

Натриев лаурилсулфат

Талк

Масило

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

Индигокармин (E132)

Карнаубски восък

Избелен шеллак

Глицеролов моноолеат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PCTFE/PVC/Al непрозрачни блистери, съдържащи 14 капсули всеки. Всяка опаковка съдържа 42 капсули или 84 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След работа с капсулите ръцете трябва да се измиват.

Неизползваният медицински продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 март 2011

Дата на последното подновяване: 19 ноември 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНАТА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя/производителите, отговорен/отговорни за освобождаване на партидите

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Нидерландия

Millmount Healthcare Limited
Block7, City North
Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодичени актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодичния доклад за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в Член 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕС и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg твърди капсули
тегафур/гимерацил/отерацил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 15 mg тегафур, 4,35 mg гимерацил и 11,8 mg отерацил (като сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също така и лактоза.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

42 капсули

84 капсули

126 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nordic Group B.V., Siriusdreef 41, 2132 WT Hoofddorp, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

< PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се

идентифицира лекарственият продукт]>

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg капсули
tegafor/gimeracil/oteracil

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nordic Group B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg твърди капсули
тегафур/гимерацил/отерацил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg тегафур, 5,8 mg гимерацил и 15,8 mg отерацил (като сол).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също така и лактоза.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

42 капсули

84 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nordic Group B.V., Siriusdreef 41, 2132 WT Hoofddorp, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

< PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]>

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg капсули
tegaful/gimeracil/oteracil

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nordic Group B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg твърди капсули
тегафур/гимерацил/отерацил (tegafur/gimeracil/oteracil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, защото тя съдържа важна информация за Вас.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите каквато и да е нежелана лекарствена реакция уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни нежелани лекарствени реакции неописани в тази листовка. Виж точка 4.
- **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Teysuno и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Teysuno
3. Как да приемате Teysuno
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Teysuno
6. Съдържания на опаковката и друга информация

1. Какво представлява Teysuno и за какво се използва

Teysuno съдържа активните съставки tegafur, gimeracil и oteracil.

Teysuno принадлежи към флуоропиримидиновия клас лекарства, познати като „антинеопластични средства“, които спират растежа на раковите клетки.

Teysuno се предписва от лекар за:

- лечение на възрастни с (гастритен) рак на стомаха в напреднал стадий и се приема с цисплатин, друго противораково лекарство.
- лечение на рак на дебелото черво и ректума, който се е разпространил (метастазирал) и когато е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин (противоракови лекарства от същата лекарствена група като Teysuno) поради нежелани реакции, проявяващи се върху кожата на ръцете или краката (синдром ръка-крак) или засягащи сърцето. При тези пациенти Teysuno се използва самостоятелно или в комбинация с други противоракови лекарства.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Teysuno

Не приемайте Teysuno

- ако сте алергични към тегифур, гимерацил, отерацил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате други флуоропиримидинови противоракови лекарства, като например, флуороурацил и капецитабин или имате тежки и неочаквани реакции към флуоропиримидините
- ако знаете, че при Вас има пълна липса на активност на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД) (пълен дефицит на ДПД)
- ако сте бременна или кърмите
- ако имате тежки нарушения на кръвта
- ако имате бъбречно заболяване, изискващо диализа
- ако се лекувате в момента или сте се лекували през последните 4 седмици с бривудин

като част от лечение на херпес зостер (варицела или херпес зостер).

Предупреждения и предпазни мерки

- Трябва да говорите с Вашия лекар преди да приемете Teysuno, ако имате:
 - нарушения на кръвта
 - бъбречно заболяване
 - стомашни и/или чревни проблеми, като например болка, диария, повръщане или дехидратация
 - очни нарушения, като например „сухо око“ или засилено сълзене
 - при настояща или предходна инфекция на черния дроб с вируса на хепатит В, Вашият лекар ще Ви наблюдава по-внимателно.
 - частичен дефицит на активността на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД)
 - член на семейството, който има частичен или пълен дефицит на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД)

Дефицит на ДПД: Дефицитът на ДПД е генетично заболяване, което обикновено не е свързано със здравословни проблеми, освен ако не получавате определени лекарства. Ако имате дефицит на ДПД и приемате Teysuno, имате повишен риск да получите тежки нежелани реакции (изброени в точка 4 Възможни нежелани реакции). Препоръчва се да се тествате за дефицит на ДПД преди началото на лечението. Ако липсва активност на ензима, не трябва да приемате Teysuno. Ако имате намалена ензимна активност (частична недостатъчност), Вашият лекар може да Ви предпише намалена доза. Ако имате отрицателни резултати от тестове за дефицит на ДПД, все пак е възможно да се появят тежки и животозастрашаващи нежелани реакции.

Ако развиете липса на енергия, объркване, сънливост, гърчове или нарушено съзнание, моля, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Деца и юноши

Teysuno не се препоръчва за употреба при деца под 18 годишна възраст.

Други лекарства и Teysuno

Информирайте Вашия лекар ако приемате, наскоро сте приемали или възнамерявате да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате бривудин (антивирусно лекарство за лечение на херпес зостер или варицела) по едно и също време с лечение с Teysuno (включително и по време на периоди на почивка, когато не приемате капсули Teysuno). Ако сте приели бривудин трябва да изчакате най-малко 4 седмици след спиране на бривудин преди да започнете прием на Teysuno. Вижте също точка „Не приемайте Teysuno“

Също така, вие трябва да сте особено внимателни, ако приемате някои от следните:

- други флуоропиримидинови лекарства, като например противогъбичния флуцитозин. Teysuno не може да бъде заместител за други флуоропиримидини.
- инхибитори на ензима CYP2A6, който активира Teysuno, като например транилципромин и метоксален
- фолинова киселина (често прилагана при химиотерапия с метотрексат)
- лекарства, разреждащи кръвта: производни на кумарина антикоагуланти, като например варфарин
- лекарства за лечение на гърчове или тремор, като например фенитоин
- лекарства, които лекуват подагра, като например алопуринол

Teysuno с храни и напитки

Teysuno трябва да се приема поне един час преди или един час след хранене.

Бременност и кърмене

Преди започване на лечението трябва да уведомите лекаря или фармацевта си, ако сте

бременна, ако смятате че сте бременна или ако имате намерение да забременеете. Не трябва да приемате Teysuno, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Мъжете трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и до 3 месеца след лечение с Teysuno.

Жените трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и до 6 месеца след лечение с Teysuno. Ако през това време забременеете, трябва да уведомите Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, ако приемате Teysuno.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Бъдете внимателни, когато шофирате или работите с машина, тъй като от Teysuno може да се чувствате уморени, да имате гадене или замъглено зрение. Ако имате някакви съмнения, разговаряйте с Вашия лекар.

Teysuno съдържа

Лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Teysuno

Винаги приемайте Teysuno точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Вашият лекар ще Ви каже каква доза е необходимо да приемате, кога да я приемате и колко дълго трябва да я приемате. Вашата доза Teysuno ще бъде определена от Вашия лекар въз основа на височината и теглото Ви. Вашият лекар може да намали дозата, ако имате прекалено тежки нежелани реакции.

Капсулите Teysuno трябва да се поглъщат с вода поне 1 час преди или 1 час след хранене. Teysuno трябва да се приема два пъти дневно (сутрин и вечер).

При рак на стомаха:

Капсулите Teysuno обикновено се приемат в продължение на 21 дни, последвани от период на почивка от 7 дни (когато не се приемат капсули). Този период от 28 дни е един лечебен цикъл. Циклите се повтарят.

Teysuno ще бъде даван с друго противораково лекарство, наречено цисплатин. Цисплатинът ще бъде спрял след 6 цикъла на лечение. Teysuno може да се продължи след спиране на цисплатина.

При рак на дебелото черво или ректума, който се е разпространил:

Капсулите Teysuno обикновено се приемат в продължение на 14 дни, последвани от период на почивка от 7 дни (когато не се приемат капсули). Този период от 21 дни е един лечебен цикъл. Циклите се повтарят.

Teysuno може да бъде даван с други противоракови лекарства (цисплатин, оксалиплатин, иринотекан или бевацизумаб), което ще зависи от Вашето лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Teysuno

Ако приемете повече капсули от необходимото, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Teysuno

Не вземайте пропуснатата доза и не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.. Вместо това продължете по Вашата редовна схема и се свържете с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Teysuno

Няма нежелани реакции, причинявани от спиране на лечението с Teysuno. В случай че употребявате лекарства за разреждане на кръвта или против гърчове, спирането на Teysuno

може да наложи промяна на дозата на Вашите лекарства.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани лекарствени реакции

Както всички лекарства, Teysuno може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Докато някои симптоми лесно се определят като нежелана лекарствена реакция от самите пациенти, то за да се установят някои други симптоми са необходими изследвания на кръвта. Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще обясни възможните рискове и ползи от лечението.

Много честите нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) включват:

- **Диария, гадене, повръщане, запек**
 - Ако имате диария повече от 4 пъти на ден или през нощта, или ако усетите сухота в устата, придружена с диария, **спрете приемането на Teysuno и се свържете незабавно с Вашия лекар.**
 - Ако имате диария, избягвайте тлъсти храни, такива с много подправки и високо съдържание на фибри.
 - Приемайте много течности между храненията, за да заместите загубата на течности и да предотвратите настъпване на дехидратация, намаляване на кръвния обем и нарушаване на равновесието на солите или химическите вещества в кръвта.
 - Ако имате гадене и повърнете доза от лекарството, уведомете Вашия лекар. **Не замествайте** дозата, която сте повърнали.
 - Ако повърнете повече от 2 пъти за 24 часа, **спрете приема на Teysuno и се свържете незабавно с Вашия лекар.**
 - За да подпомогнете овладяването на гаденето и повръщането:
 - Легнете или правете дълбоки вдишвания, когато усетите гадене
 - Избягвайте тесни дрехи
- **Нисък брой на червените кръвни клетки,** водещ до анемия
 - Може да имате симптоми, като студени ръце и крака, да изглеждате бледи, да сте замаяни, отпаднали, да имате недостиг на въздух.
 - Ако получите някои от горепосочените симптоми, не работете прекомерно, почивайте си и спете повече.
- **Ниският брой на белите кръвни клетки** води до повишен риск от тежка местна (т.е. на уста, бял дроб, урина) или кръвна инфекция
 - Може да имате симптоми, като например треска, тръпки, кашлица, възпалено гърло.
 - Ако имате температура 38,5 °C или по-висока, **спрете приема на Teysuno и се свържете незабавно с Вашия лекар.**
 - За да се предотврати инфекцията, стойте далече от многолюдни места, правете си гаргара след прибиране у дома, мийте ръцете си преди хранене и след ползване на тоалетната.
- **Ниският брой на тромбоцитите** води до увеличен риск от кървене:
 - Ако имате кървене от кожата, устата (причинено от миене на зъбите), носа, дихателните пътища, стомаха, червата и т.н., **спрете приема на Teysuno и се свържете незабавно с Вашия лекар.**
 - За да се предотврати кървене, избягвайте тежка работа или натоварващи спортове, така че да предотвратите наранявания и травми. Носете широки дрехи, за да предпазвате кожата. Мийте зъбите си и издухвайте носа си внимателно.
- **Загубата на апетит (анорексия)** може да доведе до отслабване на тегло и дехидратация
 - Вие може да се дехидратирате, ако не ядете и/или не пиете достатъчно вода.
 - Ако сте дехидратирани, може да получите симптоми, като сухота в устата, слабост, суха кожа, световъртеж, схващане
 - Опитвайте се да се храните често и по малко. Избягвайте тлъсти и силно ароматни храни. Дори да не чувствате глад, продължете да се храните дотолкова, че да

- поддържате добро хранене.
- Ако се чувствате уморени и имате температура със загуба на апетит, незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Нервно нарушение:** може да почувствате скованост, изтръпване, болка, променена сетивност, мускулна слабост, треперене или затруднения при движение.
- **Слабост и умора,** които могат да бъдат нежелани лекарствени реакции, причинени от други лекарства.

Честите нежелани реакции (могат да засегнат от 1 до 10 на 100 души) включват:

- **Нерви:** главоболие, замаяване, сънливост, промени във вкуса
- **Око:** очни проблеми, засилен или намален слъзен дискомфорт, зрителни проблеми, сериозно заболяване с образуване на мехури по очите, което води до износване на повърхностната обвивка на окото (ерозия на роговицата).
- **Ухо:** проблеми със слуха
- **Кръвоносни съдове:** високо или ниско кръвно налягане, кръвни съсиреци в краката и белите дробове
- **Белодробни пътища и носни ходове:** задух, кашлица
- **Черва и уста:** сухота в устата, рани в устата, гърлото и хранопровода, хълцане, коремна болка, лошо храносмилане, възпаление на стомаха или червата, перфорация на стомаха, тънкото или дебелото черво.
- **Черен дроб:** пожълтяване на очите и кожата, промени в кръвните тестове, които показват функцията на черния дроб,
- **Кожа:** косопад, сърбеж, обрив или дерматит, кожна реакция, суха кожа, реакция ръка-крак (болка, подуване и зачервяване на ръце и/или крака), пигментни кожни петна
- **Бъбрек:** намален обем на урината, промени в кръвните изследвания, които показват функцията на бъбрека, бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност
- **Други:** студени тръпки, загуба на тегло, подуване на определени места и костно-мускулна болка

Нечестите нежелани реакции (могат да засегнат от 1 до 10 на 1 000 души) включват:

- **Психика:** виждане и чуване на несъществуващи неща, промени на личността, невъзможност да се стои спокойно, обърканост, усещане за нервност, депресия, нарушена сексуална функция
- **Нерви:** нарушения на гласа, невъзможност да се изговарят и разберат думи, проблеми с паметта, нестабилна походка, проблеми с равновесието, едностранна слабост, сънливост, възпаление на нерв, променено обоняние, нарушена мозъчна функция, примайване, загуба на съзнание, удар, гърчове
- **Око:** сърбящи и зачервени очи, алергични реакции в очите, падащ горен очен клепач
- **Ухо:** световъртеж, запушване на ухото, ушен дискомфорт
- **Сърце:** неправилна или учестена сърдечна дейност, гръдна болка, натрупване на излишна течност около сърцето, сърдечен инфаркт, сърдечна недостатъчност
- **Кръвоносни съдове:** възпаление на вена, топли вълни
- **Белодробни пътища и носни ходове:** течаш нос, нарушения на гласа, запушване на носа, зачервяване на гърлото, сенна хрема
- **Черва и уста:** течност в корема, гастроэзофагиална рефлуксна болест, засилена слюнчена секреция, прекомерно оригване, възпаление на устна, стомашно-чревно нарушение, болка в устата, ненормални съкращения на мускулите на хранопровода, запушване на стомаха и червата, стомашна язва, ретроперитонеална фиброза, зъби, които се напукват или чупят лесно, затруднения при гълтане, нарушения на слюнчените жлези, хемороиди
- **Кожа:** загуба на цвета на кожата, белеша се кожа, засилено окосмяване на тялото, чупливи нокти, засилено потене
- **Общо:** влошаване на общото състояние, увеличение на теглото, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране, ракова болка и кървене, недостатъчност на много органи
- **Промени в кръвните изследвания:** висока кръвна захар, високи кръвни липиди, промени във времето на съсирване на кръвта, увеличен брой на червените кръвни клетки,

ниско или високо ниво на протеини

- **Друго:** често уриниране, кръв в урината, болки в шията, болки в гърба, болки в млечните жлези, втвърдяване на мускули или крампи, отоци на ставите, дискомфорт в крайниците, мускулна слабост, артритно възпаление и болка

Редките нежелани реакции (могат да засегнат от 1 до 10 потребители на 10 000 души) и много редките нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 10 000 души) включват:

- остра чернодробна недостатъчност
- инфекция на панкреаса
- мускулен разпад
- загуба на обоняние
- слънчева алергия
- генерализирано съсирване на кръвта и кръвене
- заболяване, засягащо бялото вещество на мозъка
- сериозно заболяване с мехури на кожата, устата и гениталиите
- рецидив (реактивация) на инфекция от хепатит В, когато в миналото сте имали хепатит В (чернодробна инфекция)
- високи нива на амоняк в кръвта

Ако получите някоя от нежеланите лекарствени реакции или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, спрете приема на Teysuno и уведомете незабавно Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Teysuno

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера след "EXP" и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Teysuno

- Активните вещества са тегафур, гимерацил и отерацил. Всяка твърда капсула съдържа 15 mg тегафур, 4,35 mg гимерацил и 11,8 mg отерацил (като монокалий).
- Другите съставки са:

Капсулно съдържимо: лактоза монохидрат, магнезиев стеарат
Състав на капсулата: желатин, червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171),
натриев лаурилсулфат, талк
Масило: червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), индигокармин (E132),
карнаубски восък, избелен шеллак, глицеролов моноолеат

Как изглежда Teysuno и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули са с бяло тяло и непрозрачна кафява капачка с отпечатано „ТС448“ в сив цвят. Те се предлагат в блистери, съдържащи по 14 капсули всеки.

Всяка опаковка съдържа 42 капсули, 84 капсули или 126 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Нидерландия

Производител

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Нидерландия

Millmount Healthcare Limited
Block7, City North
Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Ирландия

Дата на последната актуализация на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg твърди капсули
тегафур/гимерацил/отерацил (tegafur/gimeracil/oteracil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, защото съдържа важна информация за Вас.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите каквато и да е нежелана лекарствена реакция уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни лекарствени реакции, неописани в тази листовка. Виж точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Teysuno и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Teysuno
3. Как да приемате Teysuno
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Teysuno
6. Съдържания на опаковката и друга информация

1. Какво представлява Teysuno и за какво се използва

Teysuno съдържа активните съставки tegafur, gimeracil и oteracil.

Teysuno принадлежи към флуоропиримидиновия клас лекарства, познати като „антинеопластични средства“, които спират растежа на раковите клетки.

Teysuno се предписва от лекар за:

- лечение на възрастни с (гастритен) рак на стомаха в напреднал стадий и се приема с цисплатин, друго противораково лекарство.
- лечение на рак на дебелото черво и ректума, който се е разпространил (метастазирал) и когато е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин (противоракови лекарства от същата лекарствена група като Teysuno) поради нежелани реакции, проявяващи се върху кожата на ръцете или краката (синдром ръка-крак) или засягащи сърцето. При тези пациенти, Teysuno се използва самостоятелно или в комбинация с други противоракови лекарства.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Teysuno.

Не приемайте Teysuno

- ако сте алергични към тегифур, гимерацил, отерацил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате други флуоропиримидинови противоракови лекарства, като например, флуороурацил и капецитабин или имате тежки и неочаквани реакции към флуоропиримидините
- ако знаете, че при Вас има пълна липса на активност на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД) (пълен дефицит на ДПД)
- ако сте бременна или кърмите
- ако имате тежки нарушения на кръвта
- ако имате бъбречно заболяване, изискващо диализа

- ако се лекувате в момента или сте се лекували през последните 4 седмици с бривудин като част от лечение на херпес зостер (варицела или херпес зостер).

Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да говорите с Вашия лекар преди да приемете Teysuno, ако имате:

- нарушения на кръвта
- бъбречно заболяване
- стомашни и/или чревни проблеми, като например болка, диария, повръщане или дехидратация
- очни нарушения, като например „сухо око“ или засилено съзрение
- при настояща или предходна инфекция на черния дроб с вируса на хепатит В, Вашият лекар ще Ви наблюдава по-внимателно.
- частичен дефицит на активността на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД)
- член на семейството, който има частичен или пълен дефицит на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД)

Дефицит на ДПД: Дефицитът на ДПД е генетично заболяване, което обикновено не е свързано със здравословни проблеми, освен ако не получавате определени лекарства. Ако имате дефицит на ДПД и приемате Teysuno, имате повишен риск да получите тежки нежелани реакции (изброени в точка 4 Възможни нежелани реакции). Препоръчва се да се тествате за дефицит на ДПД преди началото на лечението. Ако липсва активност на ензима, не трябва да приемате Teysuno. Ако имате намалена ензимна активност (частична недостатъчност), Вашият лекар може да Ви предпише намалена доза. Ако имате отрицателни резултати от тестове за дефицит на ДПД, все пак е възможно да се появят тежки и животозастрашаващи нежелани реакции.

Ако развиете липса на енергия, объркване, сънливост, гърчове или нарушено съзнание, моля, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Деца и юноши

Teysuno не се препоръчва за употреба при деца под 18 годишна възраст.

Други лекарства и Teysuno

Информирайте Вашия лекар ако взимате, наскоро сте взимали или възнамерявате да взимате други лекарства.

Не трябва да приемате бривудин (антивирусно лекарство за лечение на херпес зостер или варицела) по едно и също време с лечение с Teysuno (включително и по време на периоди на почивка, когато не приемате капсули Teysuno). Ако сте приели бривудин трябва да изчакате най-малко 4 седмици след спиране на бривудин преди да започнете прием на Teysuno. Вижте също точка „Не приемайте Teysuno“

Също така, вие трябва да сте особено внимателни, ако приемате някои от следните:

- други флуоропиримидинови лекарства, като например противогъбичния флуцитозин. Teysuno не може да бъде заместител за други флуоропиримидини.
- инхибитори на ензима CYP2A6, който активира Teysuno, като например транилципромин и метоксален
- фолинова киселина (често прилагана при химиотерапия с метотрексат)
- лекарства, разреждащи кръвта: производни на кумарина антикоагуланти, като например варфарин
- лекарства за лечение на гърчове или тремор, като например фенитоин
- лекарства, които лекуват подагра, например алопуринол

Teysuno с храни и напитки

Teysuno трябва да се приема поне един час преди или един час след хранене.

Бременност и кърмене

Преди започване на лечението, трябва да уведомите лекаря или фармацевта си, ако сте бременна, ако смятате че сте бременна или ако имате намерение да забременеете. Не трябва да приемате Teysuno, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Мъжете трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и до 3 месеца след лечение с Teysuno.

Жените трябва да прилагат контрацептивни мерки по време на и до 6 месеца след лечение с Teysuno. Ако през това време забременеете, трябва да уведомите Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, ако приемате Teysuno.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Бъдете внимателни, когато шофирате или работите с машина, тъй като от Teysuno може да се чувствате уморени, да имате гадене или замъглено зрение. Ако имате някакви съмнения, разговаряйте с Вашия лекар.

Teysuno съдържа

Лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Teysuno

Винаги приемайте Teysuno точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Вашият лекар ще Ви каже каква доза е необходимо да приемате, кога да я приемате и колко дълго трябва да я приемате. Вашата доза Teysuno ще бъде определена от Вашия лекар въз основа на височината и теглото Ви. Вашият лекар може да намали дозата, ако имате прекалено тежки нежелани реакции.

Капсулите Teysuno трябва да се поглъщат с вода поне 1 час преди или 1 час след хранене. Teysuno трябва да се приема два пъти дневно (сутрин и вечер).

При рак на стомаха:

Капсулите Teysuno обикновено се приемат в продължение на 21 дни, последвани от период на почивка от 7 дни (когато не се приемат капсули). Този период от 28 дни е един лечебен цикъл. Циклите се повтарят.

Teysuno ще бъде даван с друго противораково лекарство, наречено цисплатин. Цисплатинът ще бъде спрял след 6 цикъла на лечение. Teysuno може да се продължи след спиране на цисплатина.

При рак на дебелото черво или ректума, който се е разпространил:

Капсулите Teysuno обикновено се приемат в продължение на 14 дни, последвани от период на почивка от 7 дни (когато не се приемат капсули). Този период от 21 дни е един лечебен цикъл. Циклите се повтарят.

Teysuno може да бъде даван с други противоракови лекарства (цисплатин, оксалиплатин, иринотекан или бевацизумаб), което ще зависи от Вашето лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Teysuno

Ако приемете повече капсули от необходимото, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Teysuno

Не вземайте пропуснатата доза и не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вместо това продължете по Вашата редовна схема и се свържете с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Teysuno

Няма нежелани реакции, причинявани от спиране на лечението с Teysuno. В случай че употребявате лекарства за разреждане на кръвта или против гърчове, спирането на Teysuno може да наложи промяна на дозата на Вашите лекарства.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани лекарствени реакции

Както всички лекарства, Teysuno може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Докато някои симптоми лесно се определят като нежелана лекарствена реакция от самите пациенти, то за да се установят някои други симптоми са необходими изследвания на кръвта. Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще обясни възможните рискове и ползи от лечението.

Много честите нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) включват:

- **Диария, гадене, повръщане, запек**
 - Ако имате диария повече от 4 пъти на ден или през нощта, или ако усетите сухота в устата, придружена с диария, **спрете приемането на Teysuno и се свържете незабавно с Вашия лекар.**
 - Ако имате диария, избягвайте тлъсти храни, такива с много подправки и високо съдържание на фибри.
 - Приемайте много течности между храненията, за да заместите загубата на течности и да се предотвратите настъпване на дехидратация, намаляване на кръвния обем и нарушаване на равновесието на солите или химическите вещества в кръвта.
 - Ако имате гадене и повърнете доза от лекарството, уведомете Вашия лекар. Не замествайте дозата, която сте повърнали.
 - Ако повърнете повече от 2 пъти за 24 часа, **спрете приема на Teysuno и се свържете незабавно с Вашия лекар.**
 - За да подпомогнете овладяването на гаденето и повръщането:
 - Легнете или правете дълбоки вдишвания, когато усетите гадене
 - Избягвайте тесни дрехи
- **Нисък брой на червените кръвни клетки, водещ до анемия:**
 - Може да имате симптоми, като студени ръце и крака, да изглеждате бледи, да сте замаяни, отпаднали, да имате недостиг на въздух.
 - Ако получите някои от горепосочените симптоми, не работете прекомерно, почивайте си и спете повече.
- **Ниският брой на белите кръвни клетки** води до повишен риск от тежка местна (т.е. на уста, бял дроб, урина) или кръвна инфекция
 - Може да имате симптоми, като например треска, тръпки, кашлица, възпалено гърло.
 - Ако имате температура 38,5 °C или по-висока, **спрете приема на Teysuno и се свържете незабавно с Вашия лекар.**
 - За да се предотврати инфекцията, стойте далече от многолюдни места, правете си гаргара след прибиране у дома, мийте ръцете си преди хранене и след ползване на тоалетната.
- **Ниският брой на тромбоцитите** води до увеличен риск от кръвене:
 - Ако имате кръвене от кожата, устата (причинено от миене на зъбите), носа, дихателните пътища, стомаха, червата и т.н., **спрете приема на Teysuno и се свържете незабавно с Вашия лекар.**
 - За да се предотврати кръвене, избягвайте тежка работа или натоварващи спортове, така че да предотвратите наранявания и травми. Носете широки дрехи, за да предпазвате кожата. Мийте зъбите си и издухвайте носа си внимателно.
- **Загубата на апетит (анорексия)** може да доведе до отслабване на тегло и

дехидратация

- Вие може да се дехидратирате, ако не ядете и/или не пиете достатъчно вода.
- Ако сте дехидратирани, може да получите симптоми, като сухота в устата, слабост, суха кожа, световъртеж, схващане
- Опитвайте се да се храните често и по малко. Избягвайте тлъсти и силно ароматни храни. Дори да не чувствате глад, продължете да се храните дотолкова, че да поддържате добро хранене.
- Ако се чувствате уморени и имате температура със загуба на апетит, незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Нервно нарушение:** може да почувствате скованост, изтръпване, болка, променена сетивност, мускулна слабост, треперене или затруднения при движение.
- **Слабост и умора,** които могат да бъдат нежелани лекарствени реакции, причинени от други лекарства.

Честите нежелани реакции (могат да засегнат от 1 до 10 на 100 души) включват:

- **Нерви:** главоболие, замайване, сънливост, промени във вкуса
- **Око:** очни проблеми, засилен или намален слъзен дискомфорт, зрителни проблеми, сериозно заболяване с образуване на мехури по очите, което води до износване на повърхностната обвивка на окото (ерозия на роговицата).
- **Ухо:** проблеми със слуха
- **Кръвоносни съдове:** високо или ниско кръвно налягане, кръвни съсиреци в краката и белите дробове
- **Белодробни пътища и носни ходове:** задух, кашлица
- **Черва и уста:** сухота в устата, рани в устата, гърлото и хранопровода, хълцане, коремна болка, лошо храносмилане, възпаление на стомаха или червата, перфорация на стомаха, тънкото или дебелото черво.
- **Черен дроб:** пожълтяване на очите и кожата, промени в кръвните тестове, които показват функцията на черния дроб,
- **Кожа:** косопад, сърбеж, обрив (или дерматит, кожна реакция), суха кожа, реакция ръка-крак (болка, подуване и зачервяване на ръце и/или крака), пигментни кожни петна
- **Бъбрек:** намален обем на урината, промени в кръвните изследвания, които показват функцията на бъбрека, бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност
- **Други:** студени тръпки, загуба на телно, подуване на определени места и костно-мускулна болка

Нечестите нежелани реакции (могат да засегнат 1 до 10 на 1 000 души) включват:

- **Психика:** виждане и чуване на несъществуващи неща, промени на личността, невъзможност да се стои спокойно, обърканост, усещане за нервност, депресия, нарушена сексуална функция
- **Нерви:** нарушения на гласа, невъзможност да се изговарят и разберат думи, проблеми с паметта, нестабилна походка, проблеми с равновесието, едностранна слабост, сънливост, възпаление на нерв, променено обоняние, нарушена мозъчна функция, примаяване, загуба на съзнание, удар, гърчове,
- **Око:** сърбящи и зачервени очи, алергични реакции в очите, падащ горен очен клепач
- **Ухо:** световъртеж, запушване на ухото, ушен дискомфорт
- **Сърце:** неправилна или учестена сърдечна дейност, гръдна болка, натрупване на излишна течност около сърцето, сърдечен инфаркт, сърдечна недостатъчност
- **Кръвоносни съдове:** възпаление на вена, топли вълни
- **Белодробни пътища и носни ходове:** течаш нос, нарушения на гласа, запушване на носа, зачервяване на гърлото, сенна хрема
- **Черва и уста:** течност в корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, засилен слюнчен секрет, прекомерно оригване, възпаление на устна, стомашно-чревно нарушение, болка в устата, ненормални съкращения на мускулите на хранопровода, запушване на стомаха и червата, стомашна язва, ретроперитонеална фиброза, зъби, които се напукват или чупят лесно, затруднения при гълтане, нарушения на слюнчените жлези,

хемороиди

- **Кожа:** загуба на цвета на кожата, белеща се кожа, засилено окосмяване на тялото, чупливи нокти, засилено потене
- **Общо:** влошаване на общото състояние, увеличение на теглото, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране, ракова болка и кървене, недостатъчност на много органи
- **Промени в кръвните изследвания:** висока кръвна захар, високи кръвни липиди, промени във времето на съсирване на кръвта, увеличен брой на червените кръвни клетки, ниско или високо ниво на протеини
- **Друго:** често уриниране, кръв в урината, болки в шията, болки в гърба, болки в млечните жлези, втвърдяване на мускули или крампи, отоци на ставите, дискомфорт в крайниците, мускулна слабост, артритно възпаление и болка

Редките нежелани реакции (могат да засегнат 1 до 10 потребители на 10 000 души) и много редките нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 10 000 души) включват:

- остра чернодробна недостатъчност
- инфекция на панкреаса
- мускулен разпад
- загуба на обоняние
- слънчева алергия
- генерализирано съсирване на кръвта и кървене
- заболяване, засягащо бялото вещество на мозъка
- сериозно заболяване с мехури на кожата, устата и гениталиите
- рецидив (реактивация) на инфекция с хепатит В, когато в миналото сте имали хепатит В (чернодробна инфекция)
- високи нива на амоняк в кръвта

Ако получите някоя от нежеланите лекарствени реакции или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, спрете приема на Teysuno и уведомете незабавно Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство

5. Как да съхранявате Teysuno

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера след "EXP" и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Teysuno

- Активните вещества са тегафур, гимерацил и отерацил.
Всяка твърда капсула съдържа 20 mg тегафур, 5,8 mg гимерацил и 15.8 mg отерацил (като монокалий).
- Другите съставки са:
Капсулно съдържимо: лактоза монохидрат, магнезиев стеарат
Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), натриев лаурилсулфат, талк
Масило: червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), индигокармин (E132), карнаубски восък, избелен шеллак, глицеролов моноолеат

Как изглежда Teysuno и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули са с бяло тяло и бяла капачка с отпечатано „TC442“ в сив цвят. Те се предлагат в блистери съдържащи по 14 капсули всеки.

Всяка опаковка съдържа 42 капсули или 84 капсули

Притежател на разрешението за употреба

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Нидерландия

Производител

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Нидерландия

Millmount Healthcare Limited
Block7, City North
Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Ирландия

Дата на последната актуализация на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства: <http://www.ema.europa.eu>.