

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 15 mg, gimeracilum 4,35 mg a oteracilum 11,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 70,2 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tobolka má bílé neprůhledné tělo a neprůhledné hnědé víčko s potiskem "TC448" šedou barvou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Teysuno je indikován pro dospělé k léčbě pokročilého karcinomu žaludku, podává se v kombinaci s cisplatinou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Teysuno má předepisovat pouze kvalifikovaný lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s karcinomem protinádorovými léčivými přípravky.

Dávkování

Doporučená standardní dávka přípravku Teysuno při podání v kombinaci s cisplatinou je 25 mg/m² (vyjádřeno obsahem tegafuru) dvakrát denně, ráno a večer, po dobu 21 po sobě následujících dnů s následnou 7denní přestávkou v podávání (1 léčebný cyklus). Tento léčebný cyklus se opakuje každé 4 týdny.

Standardní a snížené dávky přípravku Teysuno a cisplatiny a výpočty dle tělesného povrchu (BSA) pro dávky přípravku Teysuno podaného v kombinaci s cisplatinou jsou uvedeny v tabulce 1 a tabulce 2. BSA pacienta musí být znovu přepočítáno a dávka přípravku Teysuno upravena odpovídajícím způsobem, pokud se hmotnost pacienta zvýší nebo sníží o $\geq 10\%$ z hmotnosti použité pro předchozí výpočet BSA a změna jasně nesouvisí s retencí tekutin.

Doporučená dávka cisplatiny v tomto režimu je 75 mg/m² podaná jako intravenózní infúze každé 4 týdny. Podávání cisplatiny by mělo být ukončeno po 6 cyklech bez přerušení podávání přípravku Teysuno. Pokud je podávání cisplatiny ukončeno dříve než po 6 cyklech, je možné léčbu samotným přípravkem Teysuno obnovit, pokud jsou kritéria pro opětovné zahájení splněna.

Pacienti léčení přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou mají být důkladně monitorováni a mají se pravidelně provádět laboratorní testy zahrnující hematologické vyšetření, jaterní testy, renální funkce a sérové elektrolyty. Léčbu je třeba ukončit, pokud je zjištěna progresse choroby nebo netolerovatelná toxicita.

Přečtěte si souhrn údajů o přípravku (SPC) pro cisplatinu, kde je popsána hyperhydratace před léčbou.

Pacientům mají být předepsány antiemetika a antidiarhoika.

Dávky přípravku Teysuno

Tabulka 1: Standardní dávka a snížení dávky povolené pro přípravek Teysuno anebo pro cisplatinu

Léčivý přípravek	Standardní dávka (mg/m ²)		Snížení dávky 1 (mg/m ²)		Snížení dávky 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
anebo					
Cis-platina	75	→	60	→	45
^a vyjádřeno jako obsah tegafuru.					

Výpočty dávky přípravku Teysuno

Tabulka 2: Výpočty standardní a snížené dávky dle tělesného povrchu (m²)

Dávka přípravku Teysuno	Jedna dávka v mg (jedno podání) ^a	Celková denní dávka v mg ^a	Počet tobolek v jedné dávce (2 dávky/den)	
			15 mg tobolek ^a (hnědé/bílé)	20 mg tobolek ^a (bílé)
Standardní dávka^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
První snížení dávky^a: do 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
Druhé snížení dávky^a: do 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
Vypočtěte BSA na 2 desetinná místa.				
^a vyjádřeno jako obsah tegafuru.				

Úprava během léčby

Všeobecné pokyny

Toxicita v důsledku podávání přípravku Teysuno má být léčena symptomaticky a/nebo přerušением léčby nebo snížením dávky. Pacienty užívající přípravek Teysuno je třeba informovat o rizicích a poučit je, aby vyhledali svého lékaře okamžitě, pokud se objeví středně závažná nebo závažná toxicita.

Dávky vynechané pro toxicitu nejsou nahrazeny, a pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se tato dávka nahrazovat.

Jakmile byla dávka přípravku Teysuno snížena, neměla by se znovu zvyšovat.

Kritéria modifikace dávky přípravku Teysuno

Úprava dávky z důvodů toxicity by měla být provedena dle tabulky 1, 3, 4 a 5. V případě toxicity je možné použít maximálně dvě následné redukce dávky u každého léčivého přípravku, jak je popsáno v tabulce 1. Jedno snížení dávky vede k asi k 20–25% redukcii dávky. Viz tabulka 2, kde jsou uvedeny podrobnosti o počtu tobolek přípravku Teysuno, které se mají podat pro každou úroveň dávky. Minimální kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno naleznete v tabulce 6.

Úprava dávky přípravku Teysuno z důvodu toxicity, pokud se používá v kombinaci s cisplatinou, může být provedena dvěma způsoby.

- *V průběhu 4týdenního léčebného cyklu*

Přípravek Teysuno se má podávat pouze ve dnech 1 až 21 každého cyklu, tzn. léčba se nemá podávat od 22. do 28. dne cyklu. Vynechané dny léčby v cyklu, kdy nebyl léčivý přípravek podán v důsledku toxicity, se nemají nahrazovat.

Během léčebného cyklu má být provedena úprava dávky individuálně pro léčivý přípravek, který je považován za příčinu toxicity, pokud je možné takové rozlišení provést. Pokud jsou oba léčivé přípravky považovány za příčinu toxicity nebo není možné provést odlišení, má se u obou dávkou snížit dle doporučeného plánu pro snížení dávky.

- *Na začátku následujících cyklů léčby*

Pokud je indikováno oddálení léčby buď přípravkem Teysuno nebo cisplatinou, potom by podávání obou léčivých přípravků mělo být odloženo, dokud nebudou splněny všechny požadavky pro opětovné zahájení podávání obou, pokud nebylo podávání jednoho z přípravků permanentně ukončeno.

Úprava dávky přípravku Teysuno z důvodu nežádoucích účinků obecně s výjimkou hematologické a renální toxicity.

Tabulka 3: Plán redukce dávky přípravku Teysuno kvůli toxicitě související s léčbou obecně, s výjimkou hematologické a renální toxicity.

Stupně toxicity ^a	Změny dávky přípravku Teysuno během 21denního léčebného cyklu	Úprava dávky přípravku Teysuno pro další dávku / další cyklus
Stupeň 1		
Jakýkoliv výskyt	Udržujte léčbu na stejné úrovni dávky	Žádná
Stupeň 2^{b,c}		
Jakýkoliv výskyt	Přerušete léčbu až do stupně 0 nebo 1	Žádná
Stupeň 3 nebo vyšší^c		
První výskyt	Přerušete léčbu až do stupně 0 nebo 1	Proveďte redukci o 1 úroveň dávky z předchozí úrovně
Druhý výskyt	Přerušete léčbu až do stupně 0 nebo 1	Proveďte redukci o 1 úroveň dávky z předchozí úrovně
Třetí výskyt	Ukončete léčbu	Ukončete léčbu
^a V souladu s obecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) programu Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, verze 3.0. ^b Pro nauzeu anebo zvracení stupně 2 by měla být před přerušením podávání přípravku Teysuno optimalizována antiemetická terapie. ^c Dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře mohou pacienti pokračovat s léčbou bez snížení nebo přerušení z důvodu nežádoucích účinků (bez ohledu na stupeň), u nichž je považováno za nepravděpodobné, že by se z nich staly závažné nebo život ohrožující (například alopecie, změny pohlavní funkce a suchá kůže).		

Modifikace dávky z důvodu renální toxicity

Před zahájením léčby v den 1 každého cyklu je třeba stanovit clearance kreatininu (CrCl).

Tabulka 4: Úprava dávky přípravku Teysuno a cisplatinu dle hodnot clearance kreatininu na začátku léčebného cyklu

Clearance kreatininu	Úprava dávky přípravku Teysuno na začátku léčebného cyklu	Úprava dávky cisplatinu na začátku léčebného cyklu
≥50 ml/min	Žádná úprava dávky	Žádná úprava dávky
30 až 49 ml/min	Zahajte léčbu se snížením o jednu úroveň dávky	Zahajte léčbu cisplatinou 50% -ním snížením dávky z předchozího cyklu
<30 ml/min ^a	Přerušete léčbu do splnění kritéria pro obnovení léčby (≥30 ml/min), a pak zahajte léčbu s dávkou o jeden stupeň nižší	Zastavte léčbu cisplatinou do splnění kritéria pro obnovení léčby (≥30 ml/min) a pak zahajte léčbu 50% snížením dávky z předchozího cyklu
^a Léčba pacientů s CrCl <30 ml/min není doporučena, pokud přínos léčby přípravkem Teysuno jednoznačně nepřevyšuje rizika. Viz „Úprava dávky pro zvláštní populace / Porucha funkce ledvin“, kde jsou uvedena doporučení.		

Modifikace dávky z důvodu hematologické toxicity

Tabulka 5: Hematologická toxicita, pro kterou má být přerušena léčba přípravkem Teysuno

Jednotky	Neutrofilý	Destičky	Hemoglobin	Modifikace dávky přípravku Teysuno
IU	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Přerušte léčbu do splnění kritéria pro obnovení léčby (viz tabulka 6) a pak zahajte léčbu s dávkou o jeden stupeň nižší

Kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno

Tabulka 6: Minimální kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno po jeho přerušení kvůli toxicitě

Ne hematologické	Hematologické
Výchozí úroveň nebo stupeň 1	Počet krevních destiček $\geq 100 \times 10^9/l$
Vypočtená clearance kreatininu $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Neutrofilý $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobin $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
CrCl musí být vypočtena na začátku každého cyklu před zahájením léčby přípravkem Teysuno v den 1.	
^a Léčba pacientů s CrCl $<30 \text{ ml/min}$ není doporučena, pokud přínos léčby přípravkem Teysuno jednoznačně nepřevyšuje rizika. Viz „Úprava dávky pro zvláštní populace / Porucha funkce ledvin“, kde jsou uvedena doporučení.	

Úprava dávky pro zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

- Mírná porucha ledvin (CrCl 51 až 80 ml/min)

U pacientů se mírnou poruchou ledvin není doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

- Středně závažná porucha ledvin (CrCl 30 až 50 ml/min)

Doporučená standardní dávka pro pacienty se středně závažnou poruchou ledvin je 20 mg/m² dvakrát denně (vyjádřeno jako obsah tegafuru) (viz body 4.8 a 5.2).

- Závažná porucha ledvin (CrCl pod 30 ml/min)

Ačkoli lze u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí při dávce 20 mg/m² očekávat přibližně stejnou denní expozici 5-FU ve srovnání s dávkou 30 mg/m² u pacientů s normálními renálními funkcemi (viz bod 5.2), nedoporučuje se podávání přípravku Teysuno z důvodu možné vyšší incidence nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém, pokud prospěch z léčby jednoznačně nepřeváží její rizika (viz body 4.4 a 4.8).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání přípravku Teysuno pacientům v terminálním stádiu onemocnění ledvin, kteří vyžadují dialýzu (viz bod 4.3).

Starší lidé

U pacientů ve věku ≥ 70 let není doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou jater není doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

Etnická příslušnost

U pacientů s asijským původem není doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Teysuno u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici. Proto se přípravek Teysuno nemá podávat dětem nebo dospívajícím ve věku do 18 let.

Způsob podání

Tobolky se podávají ústy minimálně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapíjejí vodou (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky (tegafur, gimeracil a oteracil) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza těžké a neočekávané reakce na léčbu fluoropyrimidinem.
- Známý deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).
- Těhotenství a kojení.
- Těžká suprese kostní dřeně (těžká leukopenie, neutropenie nebo trombocytopenie, viz bod 4.2, tabulka 5).
- Pacienti v terminálním stádiu onemocnění ledvin vyžadující dialýzu.
- Současné podávání jiných fluoropyrimidinů s přípravkem Teysuno.
- Léčba inhibitory DPD v průběhu posledních 4 týdnů, zahrnující sorivudin nebo jeho chemicky příbuzná analoga, jako je brivudin.
- Kontraindikace pro cisplatinu, viz SmPC cisplatinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dávku limitující toxicity zahrnují průjem a dehydrataci. Většina nežádoucích účinků je reverzibilních a je možné je zvládnout symptomatickou terapií, přerušением podávání a snížením dávky.

Suprese kostní dřeně

Suprese kostní dřeně související s léčbou zahrnující neutropenii, leukopenii, trombocytopenii, anemii a pancytopenii byla hlášena u pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou.

Pacienti s nízkým počtem bílých krvinek mají být pozorně monitorováni s ohledem na infekci a riziko dalších komplikací neutropenie a léčení tak, jak je medicínsky indikováno (např. antibiotiky, granulocytární kolonie stimulujícím faktorem (G-CSF)). Pacienti s nízkým počtem destiček jsou vystaveni zvýšenému riziku krvácení a mají být pozorně monitorováni. Dávku je třeba upravit tak, jak je doporučeno v bodě 4.2.

Reaktivace hepatitidy B

Podávání přípravku Teysuno u pacientů, kteří jsou nosiči viru hepatitidy B, u pacientů s negativitou antigenu HBc a s pozitivitou anti-HBc protilátek, případně u pacientů s negativitou antigenu HBs a pozitivitou anti-HBs protilátek, může vést k reaktivaci hepatitidy B.

Před zahájením léčby přípravkem Teysuno je třeba u pacientů provést vyšetření na infekci HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) a u pacientů, u nichž se zjistí pozitivita infekce HBV v průběhu léčby, je nutná konzultace s hepatologem se zkušeností s léčbou hepatitidy B. U nosičů HBV vyžadujících léčbu přípravkem Teysuno je třeba po celou dobu léčby pozorně sledovat, zda se nevyskytnou známky a příznaky aktivní infekce HBV. Dále se doporučuje následné sledování formou jaterních testů nebo testů virových markerů.

Průjem

Pacienti s průjmem mají být pozorně monitorováni a mají dostat náhradu tekutin a elektrolytů, pokud u nich dojde ke vzniku dehydratace. Profylaktická léčba průjmu má být zahájena jak je indikováno. Standardní léčbu proti průjmu (např. loperamid) a intravenózní tekutiny/elektrolyty je třeba podat časně, pokud dojde ke vzniku průjmu. Při vzniku průjmu stupně 2 nebo vyššího, pokud příznaky přetrvávají navzdory adekvátní léčbě, je třeba dávku vynechat nebo upravit.

Dehydratace

Je třeba předcházet dehydrataci a jakékoliv související elektrolytové poruše nebo je korigovat při vzniku. Pacienti s anorexií, astenií, nauzeou, zvracením, průjmem, stomatitidou a gastrointestinální obstrukcí mají být monitorováni důkladně s ohledem na výskyt známek dehydratace. Dehydratace by měla být léčena agresivně rehydratací a dalšími odpovídajícími opatřeními. Pokud dojde k dehydrataci stupně 2 (nebo vyšší), léčba musí být okamžitě pozastavena a dehydratace korigována. Léčbu lze obnovit po korekci dehydratace a její příčiny, nebo jakmile budou adekvátně korigovány. V případě překotného nežádoucího účinku je třeba dle potřeby provést modifikaci dávky (viz bod 4.2).

Renální toxicita

Léčba přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou může být spojena s přechodným poklesem glomerulární filtrace způsobené primárně prerenálními faktory (např. dehydratací, elektrolytovou nerovnováhou, atd.). Nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyšší, jako je zvýšený kreatinin v krvi, snížená clearance kreatininu, toxická nefropatie a akutní renální selhání byly všechny hlášeny u pacientů, kteří dostávali přípravek Teysuno v kombinaci s cisplatinou (viz bod 4.8). Aby byly detekovány časné změny renální funkce během léčby, je třeba renální parametry důkladně monitorovat (např. sérový kreatinin, CrCl). Pokud je pozorována porucha glomerulární filtrace, dávka přípravku Teysuno anebo cisplatinu má být odpovídajícím způsobem upravena dle tabulky 4 a je třeba použít odpovídající podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Dehydratace a průjem mohou zvyšovat riziko renální toxicity cisplatinu. Hyperhydratace (forsírovaná diuréza) se má použít v souladu s SmPC cisplatinu, aby se snížilo riziko renální toxicity související s léčbou cisplatinou.

Gimeracil zvyšuje expozici fluoruracilu (5-FU) inhibicí DPD, což je primární enzym pro metabolismus 5-FU. Gimeracil je primárně odstraňován ledvinami (viz bod 5.2), takže u pacientů

s renální insuficiencí je renální clearance gimeracilu snížena a expozice 5-FU je tím zvýšena. Toxicity související s léčbou mohou být zvýšené při zvyšování expozice 5-FU (viz bod 5.2).

Těžká porucha ledvin.

Léčba přípravkem Teysuno se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin vzhledem k vyšší možné incidenci nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém a možnosti neočekávané vyšší expozice 5-FU v důsledku fluktuací funkce ledvin u těchto pacientů, pokud přínos jednoznačně nepřevyšuje rizika (viz bod 4.2, 4.8 a 5.2.).

Oční toxicita

Nejčastější oční poruchy související s léčbou pacientů ze studií v Evropě a Spojených státech (EU/USA) léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou zahrnovaly poruchy slzení (8,8%), včetně zvýšeného slzení, suchého oka a získané dakryostenózy (viz bod 4.8).

Většina očních reakcí odezní nebo se zlepší při zastavení podávání léčivého přípravku a při správné léčbě (aplikace umělých slz, antibiotických očních kapek, implantace skleněných nebo silikonových trubiček do puncta lacrimalia nebo kanalikulů anebo použitím brýlí namísto kontaktních čoček). Je třeba se snažit zajistit časnou detekci očních reakcí včetně časně konzultace oftalmologa v případě jakýchkoliv trvajících příznaků nebo potíží horšících zrak, jako je slzení nebo příznaky vycházející z rohovky.

Viz SPC pro cisplatinu, kde jsou uvedeny oční poruchy pozorované při léčbě cisplatinou.

Antikoagulancia kumarinového typu

Pacienti užívající antikoagulancia kumarinového typu, musí mít antikoagulační odpověď důkladně monitorovanou (International Normalized Ratio pro protrombinový čas (INR) nebo protrombinový čas (PT)) a dávka antikoagulancia má být odpovídajícím způsobem upravena (viz bod 4.5). U pacientů léčených přípravkem Teysuno v klinických studiích bylo použití kumarinových antikoagulancií spojeno se zvýšením INR a gastrointestinálním krvácením, tendencí ke krvácení, hematurii a anémií.

Induktory DPD

Pokud by byl induktor DPD souběžně podán s přípravkem Teysuno, expozice 5-FU by nemusela dosáhnout účinnou hladinu. Nicméně, vzhledem k tomu, že nejsou známy žádné induktory DPD, interakce mezi induktorem DPD a přípravkem Teysuno není možné hodnotit.

Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

Přípravek Teysuno nebyl studován u pacientů s karcinomem žaludku s MSI. Souvislost mezi citlivostí na 5-FU a MSI u pacientů s karcinomem žaludku není jasná a souvislost mezi přípravkem Teysuno a MSI u karcinomu žaludku není známá.

Glukózo/galaktózová intolerance/malabsorbce

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými hereditárními problémy, jako jsou intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorbce, by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Jiné perorální fluorpyrimidiny

Žádné klinické studie nejsou k dispozici, které by srovnávaly přípravek Teysuno s jinými perorálními 5-FU sloučeninami. Proto nemůže být přípravek Teysuno používán jako náhrada za jiné perorální přípravky 5-FU.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U dospělých nebo pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné interakční studie.

Jiné fluoropyrimidiny

Současné podání jiných fluoropyrimidinů jako je capecitabin, 5-FU, tegafur nebo flucytosin může vést k aditivní toxicitě a je kontraindikováno. Doporučuje se minimální doba 7 dnů (washout period) mezi podáním přípravku Teysuno a jinými fluoropyrimidiny. Doba popsaná v SmPC jiných fluoropyrimidinových léčivých přípravků se má dodržet, pokud je přípravek Teysuno podáván po jiných fluoropyrimidinových léčivých přípravcích.

Sorivudin a brivudin

Sorivudin a jeho chemicky příbuzná analoga jako je brivudine ireverzibilně inhibují DPD s následným významným zvýšením expozice 5-FU. To může vést ke zvýšení klinicky významných fluoropyrimidonových toxicit s potenciálně fatálními následky. Přípravek Teysuno se nesmí používat spolu se sorivudinem nebo brivudinem nebo po dobu 4 týdnů od poslední dávky sorivudinu nebo brivudinu.

Inhibitory CYP2A6

Vzhledem k tomu, že je CYP2A6 hlavní enzym zodpovědný za konverzi tegafuru na 5-FU, mělo by se předcházet současnému podávání známého inhibitoru CYP2A6 a přípravku Teysuno, protože by mohlo dojít k poklesu účinnosti přípravku Teysuno (viz bod 5.2).

Folinát / kyselina listová

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití kyseliny listové s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nicméně metabolity folinátu / kyseliny listové budou vytvářet ternární strukturu s thymidylátsyntázou a fluorodeoxyuridinmonofosfátem (FdUMP) potenciálně zvyšující cytotoxicitu 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože kyselina folinová zvyšuje aktivitu 5-FU.

Nitroimidazoly, včetně metronidazolu a misonidazolu

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití nitromidazolů s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nitromidazoly však mohou snižovat clearance 5-FU a tím zvyšovat plazmatické hladiny 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání mohou zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

Methotrexát

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití methotrexátu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nicméně polyglutamátový methotrexát inhibuje thymidylátsyntázu a dihydrofolátreduktázu potenciálně zvyšující cytotoxicitu 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání může zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

Klozapin

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití klozapinu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. V důsledku možných aditivních farmakodynamických účinků (myelotoxicity) je však třeba opatrnosti, protože současné podávání může zvyšovat riziko a závažnost hematologické toxicity přípravku Teysuno.

Cimetidin

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití cimetidinu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Souběžné podávání však může snížit clearance a tím zvýšit plazmatické hladiny 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání může zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

Antikoagulancia kumarinového typu

Účinnost antikoagulancia kumarinového typu byla přípravkem Teysuno zvýšená. Při současném podávání přípravku Teysuno a léčby kumarinovými antikoagulancii je třeba opatrnosti, protože může docházet ke zvýšení rizika krvácení (viz bod 4.4).

Fenytoin

Fluoropyrimidiny mohou zvyšovat plazmatické koncentrace fenytoinu, pokud se podávají současně s fenytoinem, a následně toxicitu fenytoinu. Časté sledování hladiny fenytoinu v krvi nebo plazmě se doporučuje, pokud je přípravek Teysuno a fenytoin podáván současně. Pokud je to indikováno, měla by se dávka fenytoinu upravit dle SPC pro fenytoin. Pokud dojde ke vzniku toxicity fenytoinu, je třeba použít odpovídající opatření.

Jiné

Na základě neklinických údajů může allopurinol snížit protinádorovou účinnost v důsledku suprese fosforylace 5-FU. Proto je třeba se vyhnout současnému podání s přípravkem Teysuno.

Potraviny

Podávání přípravku Teysuno s potravou snížilo expozici oteracilu a gimeracilu s výraznějším účinkem pro oteracil než pro gimeracil (viz bod 5.2). Měl by se podávat ústy nejméně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapít vodou (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženám v reprodukčním věku se doporučuje vyvarovat se těhotenství v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem.

Antikoncepční opatření je třeba využít u mužů a žen během a 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Teysuno.

Těhotenství

Přípravek Teysuno je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Byly hlášeny některé případy abnormalit plodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Podobně jako u jiných fluoropyrimidinů způsobilo u zvířat podávání přípravku Teysuno letalitu u embryí a teratogenitu (viz bod 5.2). Pokud pacientka při podávání přípravku Teysuno otěhotní, má se léčba přerušit a pacientce vysvětlit potenciální riziko pro plod. Je třeba zvážit genetické poradenství.

Kojení

Přípravek Teysuno je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3). Není známo, zda je přípravek Teysuno nebo jeho metabolity vylučován do mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje u zvířat ukázaly vylučování přípravku Teysuno nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence a kojence nelze vyloučit. Při léčbě přípravkem Teysuno je třeba ukončit kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou na plodnost u člověka. Neklinické studie ukázaly, že přípravek Teysuno neovlivnil pravděpodobně plodnost u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

Viz SPC pro cisplatinu, kde jsou uvedeny účinky cisplatinu na plodnost, těhotenství a kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek má středně závažný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože únava, závratě, rozmazané vidění a nevolnost jsou časté nežádoucí účinky přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou je založen primárně na údajích z klinické studie u 593 pacientů s pokročilým karcinomem žaludku léčených tímto režimem. Kromě toho existují postmarketingové zkušenosti u více než 866000 asijských (zejména japonských) pacientů.

U 593 pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou byly nejčastější závažné nežádoucí účinky (stupeň 3 nebo vyšší s frekvencí alespoň 10%) neutropenie, anemie a únava.

Tabulkový seznam nežádoucích reakcí

K hodnocení frekvence nežádoucích účinků se používá následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a neznámé (nelze odhadnout z dostupných údajů). Frekvence velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky pochází od 593 pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou v klinických studiích. Frekvence medicínsky relevantních vzácných a velmi vzácných nežádoucích účinků je odhadnuta z postmarketingových sledování 866000 pacientů v Asii (většinou Japonců) léčených terapií založené na přípravku Teysuno. Každý termín je uveden pouze v nejčastější kategorii a v každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky seřazené podle klesající závažnosti v každé skupině frekvencí

Třída orgánových systémů ^a	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné / velmi vzácné
Infekce a infestace			Neutropenická sepe, septický šok, sepe, infekce, pneumonie, bakteriemie, infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích, akutní pyelonefritis, infekce močových cest, faryngitis, nasofaryngitis, rhinitis, zubní infekce, kandidóza, orální herpes, paronychium, furunkl	Reaktivace hepatitidy B
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Krvácení z karcinomu, nádorová bolest	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie	Febrilní neutropenie, lymfopenie,	Pancytopenie, prodloužený protrombinový čas, zvýšení INR (International normalised ratio), hypoprotrombinemie, zkrácený protrombinový čas, granulocytóza, leukocytóza, eozinofilie, lymfocytóza, snížení počtu monocytů, zvýšení počtu monocytů, trombocytémie	Diseminovaná intravaskulární koagulace
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Krvácení do nadledvinek	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Dehydratace, hypokalemie, hyponatremie, hypokalciemie, hypomagnezemie, hypoalbuminemie, hyperkalemie	Hyperglykemie, zvýšení krevní alkalické fosfatázy, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi, hypofosfatemie, hypermagnezemie, dna, hypoproteinemie, hyperglobulinemie, hyperlipidemie, snížený perorální příjem.	
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Stav zmatenosti, neklid, porucha osobnosti, halucinace, deprese, úzkost, snížení libida, sexuální inhibice	
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie	Závrať, bolesti hlavy, poruchy chuti	Cévní mozková příhoda, mozečkový infarkt, cerebrovaskulární porucha, křeče, ischemická mrtvice, synkopa, hemiparéza, afázie, ataxie, metabolická encefalopatie, ztráta vědomí, neuritida akustiku, porucha paměti, porucha rovnováhy, somnolence, třes, ageusie, parosmie, pocit pálení, mravenčení	Leukoencefalopatie, anosmie
Poruchy oka		Porucha zraku, porucha slzení, konjunktivitis, oční porucha, poruchy rohovky ^b	Oční alergie, ptóza víčka, erytém očního víčka	
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu, hluchota	Závrať, kongesce uší, potíže s ušima	
Srdeční poruchy			Srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, perikardiální výpotek, fibrilace síní, angina pectoris, fibrilace srdce, tachykardie, palpitace	
Cévní poruchy		Hypotenze, hluboká žilní trombóza, hypertenze	Trombóza ilické tepny, hypovolemický šok, trombóza tepen končetin, trombóza, návaly horka, pánevní žilní trombóza, tromboflebitis, flebitis, povrchová flebitis, ortostatická hypotenze, hematoma, hyperémie, návaly horka	

Třída orgánových systémů ^a	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné / velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost, epistaxe, škytavka, kašel	Plicní embolie, krvácení do dýchacího traktu, námahová dušnost, faryngolaryngeální bolesti, rhinorea, faryngeální erytém, alergická rinitida, dysfonie, produktivní kašel, nosní kongesce	Intersticiální plicní choroba
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa	Gastrointestinální krvácení, stomatitis, gastrointestinální zánět, flatulence, bolest břicha, dysfagie, břišní potíže, dyspepsie, sucho v ústech	Gastrointestinální perforace, esofagitis, gastrointestinální infekce, ileus, gastrointestinální obstrukce, ascites, otok rtu, esofageální spasmus, žaludeční vřed, gastroesofageální reflux, refluxní gastritis, retroperitoneální fibróza, gastrointestinální porucha, krvácení z anu, hemoroidy, hypersekrece slin, cheilitida, aerofagie, krkání, glosodynie, bolesti v ústech, lámavost skloviny	Akutní pankreatitis
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinemie, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy	Abnormalita jaterních testů, zvýšení gamaglutamyltransferázy,	Akutní jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Syndrom palmárně – plantární erythrodysestezie, vyrážka, kožní hyperpigmentace, suchá kůže, pruritus, alopecie	Exfoliativní vyrážka, olupování kůže, nekrolytický migrující erytém, krvavé blistry, alergická dermatitida, kožní reakce, akneiformní dermatitida, erytém, zvýšená tendence ke vzniku modřin, purpura, hyperhidróza, noční pocení, atrofie nehtu, porucha pigmentace, změna barvy kůže, hypertrichóza	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosenzitivní reakce, poruchy nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletální bolesti	Svalové spasmy, artralgie, bolesti v končetině, bolesti zad, bolesti krku, bolesti kostí, otok kloubů, potíže s končetinami, napětí svalů, svalová slabost	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Renální selhání, zvýšení krevního kreatininu, snížení glomerulární filtrace, zvýšení krevní močoviny	Toxická nefropatie, oligurie, hematurie, porucha ledvin, polakisurie, zvýšení krevního kreatininu, snížení krevního kreatininu	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektivní dysfunkce, citlivost prsů, bolest bradavek	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava, astenie	Zánět sliznice, pyrexie, snížení hmotnosti, periferní otok, třesavka	Multiorganové selhání, pokles výkonnostního stavu, bolesti, otok, bolesti na hrudi, potíže s hrudníkem, generalizovaný otok, otok tváře, lokální otok, lokalizovaný otok, zvýšení hmotnosti, časný pocit nasycení, pocit chladu, reakce v místě injekce, slabost	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Zhmoždění, chyba v medikaci	

^a Nežádoucí účinky v třídě orgánového systému (SOC) Vyšetření byly přiděleny ke klinicky odpovídajícím SOC souvisejícím s jejich cílovým orgánem.
Různé MeDRA preferované termíny, které byly považovány za klinicky podobné, byly uskupeny do jediného termínu.

^b včetně poškození epitelu rohovky, eroze rohovky, léze rohovky, zákalu rohovky, perforace rohovky, keratitidy, tečkové keratitidy, ulcerativní keratitidy, deficiencie limbálních kmenových buněk, zhoršení zrakové ostrosti, zhoršení zraku, rozmazaného vidění.

Další klinické studie s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou

I když studie přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou, které byly provedeny v Japonsku, využívaly dávky a dávkovací plány, které se lišily od tohoto režimu, bezpečnostní profil z těchto studií byl podobný a nejčastější toxicity byly hematologická, gastrointestinální, únava a anorexie.

Zkušenosti z postmarketingového sledování u pacientů s karcinomem žaludku

Bezpečnostní profil přípravku Teysuno v bezpečnostních postmarketingových sledovacích studiích v Japonsku u 4177 pacientů léčených přípravkem Teysuno pro karcinom žaludku byl obecně podobný tomu, který byl pozorován u tohoto režimu a v japonských registračních studiích (tzn. hlavní toxicity zahrnovaly leukocytopenii, anorexii a nauzeu/zvracení).

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Oční toxicita

Termíny pro oční toxicitu související s léčbou byly kombinovány následujícím způsobem. Jediným nežádoucím účinkem stupně 3 nebo vyšším byla snížená zraková ostrost.

- Poruchy zraku zahrnují nežádoucí účinky jako je rozmazané vidění, diplopie, fotopsie, snížená zraková ostrost a slepota.
- Poruchy slzení zahrnují nežádoucí účinky jako je zvýšené slzení, suchost oka a získaná dakryostenóza.
- Oční poruchy zahrnují nežádoucí účinky, jako je svědění očí, oční hyperemie, podráždění očí, oční poruchy a pocit cizího tělesa v oku.

Neuropatie

Centrální a periferní neuropatie byla hlášena u pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Termín periferní neuropatie zahrnuje následující hlášené nežádoucí účinky: periferní senzorycká neuropatie, parestézie, hypestézie, periferní neuropatie, polyneuropatie, neurotoxicita a dysestézie.

Zvláštní populace

Starší pacienti (viz bod 4.2)

Porovnání bezpečnosti u 71 pacienta ve věku ≥ 70 let (starší) a u 450 pacientů <70 let léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou ve studii FLAGS ukazují, že incidence všech nežádoucích reakcí stupně 3 nebo vyšších (62% vs 52%), všech závažných nežádoucích reakcí (30% vs 19%) a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí přípravku a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí u přípravku Teysuno i cisplatinu (21% vs 12%) se zdály být vyšší u pacientů ve věku ≥ 70 let. Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že expozice 5-FU měla tendenci se zvyšovat s věkem, ale rozsah byl v rámci rozmezí individuální variability. Tyto věkově podmíněné změny souvisely se změnami renální funkce měřené pomocí clearance kreatininu (viz bod 5.2).

Pohlaví

Ve studii FLAGS se nevyskytly žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti mezi muži (N=382) a ženami (N=139).

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2, 4.3, 4.4 a 5.2)

Srovnání 218 pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin na začátku (CrCl 51 až 80 ml/min) s 297 pacienty s normální funkcí ledvin na začátku (CrCl >80 ml/min) léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou ve studii FLAGS ukázaly, že nebyly žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti mezi pacienty s mírnou poruchou ledvin a pacientů s normální renální funkcí.

Ve studii provedené u pacientů s poruchou funkce ledvin byly nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými ve všech cyklech u všech kohort průměrně (57,6 %), nauzea (42,4 %), zvracení (36,4 %), únava (33,3 %) a anémie (24,2 %). V této studii bylo 7 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčeno dávkou 20 mg/m² přípravku Teysuno dvakrát denně, zatímco 7 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin dostávalo přípravek Teysuno v dávce 20 mg/m² jednou denně. V cyklu 1 nebyly u pacientů se střední nebo těžkou poruchou funkce ledvin pozorovány žádné toxicity omezující dávku. Incidence nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém pozorovaná u všech cyklů se střední až těžkou poruchou funkce ledvin byla 28,6 %, resp. 44,4 %. Dávka pro jednoho pacienta v kohortě těžkého poškození byla snížena na 13,2 mg/m² jednou denně na začátku cyklu 12 v důsledku nežádoucího účinku (průměr stupně 2) v cyklu 11.

Pediatrická populace

Se samotným přípravkem Teysuno nebo v kombinaci s cisplatinou nebyly u pediatrických pacientů provedeny žádné studie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší jednotlivá užitá dávka přípravku Teysuno byla 1400 mg. U tohoto pacienta se vyvinula leukopenie (stupeň 3). Manifestace hlášeného akutního předávkování zahrnují nevolnost, zvracení, průjem, mucositidu, gastrointestinální podráždění, krvácení, útlum kostní dřeně a respirační selhání. Lékařská péče předávkování by měla zahrnovat obvyklou léčebnou a podpůrnou lékařskou intervenci zaměřenou na korekci přítomné klinické manifestace a prevence jejich možných komplikací.

V případě předávkování není k dispozici žádné známé antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antimetabolity, ATC kód: L01BC53.

Mechanismus účinku

Teysuno je perorální fluoropyrimidinový protinádorový léčivý přípravek. Jde o fixní kombinaci tří účinných látek - tegafuru, který je po absorpci konvertován na protinádorovou látku 5-FU; gimeracilu, inhibitoru dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD), určeného k prevenci degradace 5-FU v těle a oteracilu, inhibitoru orotátfosforibosyltransferázy (OPRT), který snižuje účinnost 5-FU v normální gastrointestinální sliznici. Kombinace tegafuru, gimeracilu a oteracilu v molárním poměru 1:0,4:1 byla stanovena jako optimální k udržení expozice 5-FU a tím protinádorové aktivity za současného snížení toxicity související se samotným 5-FU.

Tegafur je prodrug 5-FU s dobrou perorální biologickou dostupností. Po perorálním podání je tegafur postupně konvertován na 5-FU *in vivo*, zejména působením enzymu CYP2A6 v játrech. 5-FU je metabolizován jaterním enzymem DPD. 5-FU je aktivován v buňkách působením fosforylace na jeho účinný metabolit, 5-fluoro-deoxyuridin-monofosfát (FdUMP). FdUMP a redukovaný folát se váží na thymidylát syntázu vedoucí ke vzniku trojitého komplexu, který inhibuje syntézu DNA. Kromě toho je 5-fluorouridin-trifosfát (FUTP) inkorporován do RNA s následným narušením funkcí RNA.

Gimeracil inhibuje metabolismus 5-FU reverzibilní a selektivní inhibicí DPD, primárního metabolického enzymu pro 5-FU tak, aby byly při podání nižší dávky tegafuru dosaženy vyšší plazmatické koncentrace 5-FU.

Po perorálním podání byl oteracil distribuován ve vysokých koncentracích do tkání normálního gastrointestinálního traktu, a přitom ve studiích na zvířatech byly nalezeny jeho významně nižší koncentrace v krvi a nádorové tkáni.

Farmakodynamické účinky

Ve studii zvyšující se dávky srovnávající toleranci 5-FU u přípravku Teysuno a tegafur + gimeracil (žádný oteracil) nemohlo být dosaženo dávky 25 mg/m² při absenci oteracilu kvůli výskytu dávku limitujících toxicit (průměr stupně 3 u 2 pacientů a kardiopulmonální zástava u 1 pacienta) v rameni tegafur + gimeracil. Farmakokinetický profil 5-FU byl podobný v případě přítomnosti a absence oteracilu.

Průměrná hodnota maximální plazmatické koncentrace 5-FU (C_{max}) a plocha pod křivkou koncentrace-času (AUC) byly asi 3krát vyšší po podání přípravku Teysuno než po podání samotného tegafuru (800 mg) a jsou přisuzovány inhibici DPD působením gimeracilu. Maximální plazmatická koncentrace uracilu byla pozorována za 4 hodiny s návratem k výchozím hodnotám během asi 48 hodin po podání dávky, což ukazuje na reverzibilitu inhibice DPD gimeracilem.

Studie účinku přípravku Teysuno na srdeční repolarizaci provedené u pacientů s pokročilou rakovinou splňují definici pro negativní studii podle pokynů mezinárodní konference pro harmonizaci (ICH). Žádný konzistentní vztah nebyl pozorován mezi absolutními hodnotami intervalu QTcF nebo změnou od výchozích hodnot a maximální plazmatickou koncentrací komponent Teysuno.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie fáze I stanovila aktuální režim hodnocení kohort přípravku Teysuno a cisplatiny 30 mg/m² a 60 mg/m² (pozorované dávky limitující toxicity [DLT] zahrnovaly únavu, průjem a dehydrataci); 25 mg/m² a 60 mg/m² a 25 mg/m² a 75 mg/m². Navzdory nedostatku DLT v poslední kohortě nebyla hodnocena dávka cisplatiny nad 75 mg/m².

Ve fázi III studie FLAGS nebyl pozorován žádný zjevný vztah mezi AUC 5-FU (rameno Teysuno/cisplatina) a koncentrací 5-FU (rameno 5-FU/cisplatina) během cyklu 1, a výsledky účinnosti na celkové přežití (OS) nebo interval bez progresu (PFS).

Fáze I studie byla provedena za účelem zhodnocení farmakokinetiky komponent přípravku Teysuno a jejich metabolitů u pacientů s rakovinou s poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. V této studii byla měřena protinádorová aktivita dle nejlepší celkové nádorové odpovědi. Většina (70,4 %) pacientů měla stabilizaci onemocnění jako nejlepší odpověď (na základě hodnocení zkoušejícím s použitím kritérií RECIST) a 29,6% pacientů mělo progresi onemocnění jako jejich nejlepší celkovou odpověď. V prvním cyklu léčby nebyla pozorována žádná toxicita omezující dávku.

Pokročilý karcinom žaludku

Údaje z multicentrické multinárodní (mimo Asii) randomizované kontrolované nezaslepené klinické studie fáze III (studie FLAGS) podporují použití přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou k léčbě pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. V této studii bylo 521 pacientů randomizováno k léčbě přípravkem (25 mg/m² perorálně dvakrát denně po dobu 21 dnů následované 7denním obdobím bez léčby) a cisplatinou (75 mg/m² intravenózní infúze jednou za 4 týdny) a 508 pacientů bylo randomizováno k léčbě 5-FU (1000 mg/m²/24 hodin jako kontinuální intravenózní infúze ve dnech 1 až 5 opakovaných každé 4 týdny) a cisplatinou (100 mg/m² jako intravenózní infúze v den 1 opakovaná každé 4 týdny). Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Demografické a výchozí parametry pacientů ve studii FLAGS

	Teysuno + cisplatina 75 mg/m² (N=521)	5-FU + cisplatina 100 mg/m² (N=508)
Pohlaví, n (%)		
Muž	382 (73)	347 (68)
Žena	139 (27)	161 (32)
Věk, roky		
Medián (rozmezí)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
Běloch	447 (86)	438 (86)
Černoch nebo afroameričan	5 (1,0)	7 (1,4)
Asiat	4 (0,8)	4 (0,8)
Americký indián nebo původní obyvatel Aljašky	4 (0,8)	6 (1,2)
Jiné	61 (12)	53 (10)
Výkonnostní stav ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokalizace primární léze, n (%)		
Žaludek	438 (84)	417 (82)
Gastroesofageální spojení	82 (16)	88 (17)
Obě	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatické onemocnění, n (%)		
≥2 metastatická místa	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

V primárním cílovém parametru účinnosti celkového přežití nebyl přípravek Teysuno v kombinaci s cisplatinou inferiorní proti 5-FU v kombinaci s cisplatinou (viz tabulka 9). V době primární analýzy byla střední doba sledování celkového přežití v sestavě plné analýzy 18,3 měsíců.

Tabulka 9: Celkové přežití a přežití bez progresu u studie FLAGS

Koncový bod	Populace	Teysuno + Cisplatina		5-FU + Cisplatina		Poměr rizika [95% CI]
		N	Medián [95% CI], měsíců	N	Medián [95% CI], měsíců	
Celkové přežití						
S cílem vyléčit		527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Sestava plné analýzy		521	86 [7,9, 95]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Přežití bez progresu						
Sestava plné analýzy		521	4,8 [4,0, 55]	508	55 [4,4, 58]	0,99 [0,86, 1,14]

CI = interval spolehlivosti; Sestava plné analýzy = všichni randomizovaní léčeni pacienti analyzovaní dle rozdělení (primární populace k analýze)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Teysuno ve všech podskupinách pediatrické populace v indikaci adenokarcinom žaludku (viz bod 4.2, kde jsou uvedeny informace o použití u dětí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika po jednorázovém podání a opakovaném podávání přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou byla hodnocena ve třech studiích. Osmnáct dalších farmakokinetických studií bylo provedeno pomocí relevantního režimu jako monoterapie. Všechny studie byly provedeny u pacientů s rakovinou.

Absorpce

Po jednorázovém podání přípravku Teysuno 50 mg (vyjádřeno obsahem tegafuru) u člověka (asi 30 mg/m² na základě tělesného povrchu 1,56 až 2,10 m² pro typického pacienta; N=14) byl medián T_{max} pro komponenty přípravku Teysuno tegafur, gimeracil a oteracil 0,5, 1,0 a 2,0 hodin a průměr ± standardní odchylka (SD) AUC_{0-inf} a C_{max} byly 14595 ± 4340 ng.h/ml a 1762 ± 279 ng/ml pro tegafur, 1884 ± 640 ng.h/ml a 452 ± 102 ng/ml pro gimeracil, 556 ± 281 ng.h/ml a 112 ± 52 ng/ml pro oteracil. Medián T_{max} pro 5-FU byl 2,0 hodin a průměrná AUC_{0-inf} a C_{max} byla 842 ± 252 ng.h/ml a 174 ± 58 ng/ml. Hladiny tegafuru, gimeracilu, oteracilu a 5-FU byly kvantifikovatelné 10 hodin po dávce. Po podání dávek 30 mg/m² byl dosažen ustálený stav pro tegafur, gimeracil a oteracil nejpозději do 8. dne.

Po opakovaném podávání (30 mg/m², vyjádřeno obsahem tegafuru, dvakrát denně po dobu 14 dnů; N=10), byl medián T_{max} tegafuru, gimeracilu a oteracilu 0,8, 1,0 a 2,0 hodiny a odpovídající průměr ± SD AUC_(0-12h) a C_{max} byly 19967 ± 6027 ng.h/ml a 2970 ± 852 ng/ml pro tegafur, 1483 ± 527 ng.h/ml a 305 ± 116 ng/ml pro gimeracil a 692 ± 529 ng.h/ml a 122 ± 82 ng/ml pro oteracil. Medián T_{max} pro 5-FU byl 2,0 hodin a průměrná AUC_{0-inf} a C_{max} byly 870 ± 405 ng.h/ml a 165 ± 62 ng/ml.

Podávání přípravku Teysuno při podmínkách po jídle vedlo k poklesu AUC_{0-inf} pro oteracil asi 71% a gimeracil asi 25% vzhledem ke stavu nalačno. Současné podání inhibitoru protonové pumpy (IPP) snížilo účinek potravy na farmakokinetický profil oteracilu, ale nikoliv dostatečně, aby se úplně negoval účinek potravy. Došlo k 15% poklesu AUC_{0-inf} pro 5-FU za podmínek po jídle a expozice tegafuru nebyla potravou změněna (tím se prokázala absence účinku potravy).

Průměrná AUC_{0-inf} a C_{max} pro 5-FU byla asi 3krát vyšší po podání přípravku Teysuno (50 mg vyjádřeno jako obsah tegafuru) než po podání samotného tegafuru (800 mg), zatímco AUC_{0-inf} a C_{max} hodnoty pro metabolit 5-FU α-fluoro-β-alanin (FBAL) byly asi 15- až 22krát nižší po podání přípravku Teysuno než po podání tegafuru.

Složka oteracilu v přípravku Teysuno neovlivnila farmakokinetické profily 5-FU, tegafuru, gimeracilu, FBAL nebo uracilu. Gimeracilová komponenta neovlivnila farmakokinetický profil tegafuru.

Distribuce

Oteracil, gimeracil, 5-FU a tegafur byly navázány na proteiny v 8,4 %, 32,2 %, 18,4 %, a 52,3 %. Proteinová vazba v lidském séru nezávisela na koncentraci v rozsahu od 0,1 do 1,0 μg/ml pro oteracil, gimeracil a 5-FU a 1,2 až 11,8 μg/ml pro tegafur.

Neexistují žádné klinické údaje o distribuci radiologicky značených komponent přípravku Teysuno. I když nejsou k dispozici žádné údaje o intravenózním podání pro přípravek Teysuno u člověka, distribuční objem by mohl být odhadnut zhruba ze zjevného distribučního objemu a údajů z vylučování močí jako 16 l/m², 17 l/m² a 23 l pro tegafur, gimeracil a oteracil.

Biotransformace

Hlavní metabolická cesta pro tegafur je prostřednictvím konverze na 5-FU přes CYP2A6 v játrech, zatímco gimeracil byl stabilní v homogenátu lidských jater (S9 frakce) s lithiovou solí adenosin 3'-fosfát 5'-fosfosulfátu (PAPS; kofaktor pro sulfotransferázu) nebo s nikotinamid adenin dinukleotid fosfátem (NADPH). Na základě výsledku studií *in vitro* je oteracil neenzymaticky degradován na 5-

azauracil (5-AZU) žaludeční tekutinou a je pak konvertován na kyanurovou kyselinu (CA) v trávicím traktu. 5-AZU a CA neinhibují enzymovou aktivitu OPRT. Pouze malé množství oteracilu je metabolizováno v játrech kvůli jeho nízké permeabilitě.

In vitro hodnocení pomocí lidských jaterních mikrosomů ukázalo, že tegafur, gimeracil ani oteracil nevykazují žádné relevantní inhibiční účinky na enzymové aktivity testovaných izoform cytochromu P450 (tzn. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4).

In vitro hodnocení pomocí primárních kultur lidských hepatocytů ukázalo, že tegafur (0,7-70 μM), gimeracil (0,2-25 μM) a oteracil (0,04 - 4 μM) měly malý nebo žádný indukční účinek na metabolické aktivity CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4/5.

Za použití plazmatických koncentrací uracilu pro hodnocení aktivity DPD v klinických studiích nebyly pozorovány žádné významné změny v plazmatických koncentracích uracilu po jednorázovém podání dávky 800 mg tegafuru, když se přitom plazmatické koncentrace uracilu zvýšily významně po jednorázovém podání 50 mg dávky přípravku Teysuno (odrážející inhibici DPD gimeracilem). Po jednorázovém podání (50 mg) i po opakovaném podávání (30 mg/m² dvakrát denně) přípravku Teysuno u člověka, byly pozorovány maximální koncentrace uracilu odrážející inhibici DPD i asi 4 hodiny po podání. Podobná inhibice byla pozorována po jednorázovém i opakovaném podávání. Plazmatické koncentrace uracilu se vrátily k normálním hladinám asi 48 hodin po podání dávky, což ukazuje na reverzibilitu inhibice DPD gimeracilem.

Eliminace

U člověka byl zjevný konečný eliminační poločas ($T_{1/2}$) u 5-FU pozorován po podání přípravku Teysuno (obsahujícího tegafur, prodrug pro 5-FU) delší (asi 1,6 – 1,9 hodin) než bylo dříve hlášeno po nitrožilním podání 5-FU (10 až 20 minut). Po jedné dávce přípravku Teysuno, se hodnota $T_{1/2}$ pohybovala od 6,7 do 11,3 hodin pro tegafur, od 3,1 až 4,1 hodin pro gimeracil a od 1,8 do 9,5 hodin pro oteracil.

Po jednorázovém podání přípravku Teysuno, bylo asi 3,8 % až 4,2 % podaného tegafuru, 65 % až 72 % podaného gimeracilu a 3,5% až 3,9% podaného oteracilu vyloučeno nezměněno močí. Mezi metabolity bylo 9,5% až 9,7% podaného tegafuru vyloučeno v moči jako 5-FU a asi 70 % až 77 % jako FBAL, které byly zodpovědné za cca 83 % až 91 % podané dávky přípravku Teysuno (celkový tegafur + 5-FU + FBAL). Nedošlo k žádnému účinku gimeracilu na renální clearance tegafuru, FBAL a 5-FU po podání přípravku Teysuno ve srovnání s jejich clearance po podání samotného tegafuru.

Linearita / nelinearita

V japonské studii fáze I, která využívala 5 dávkových skupin s dávkami od 25 do 200 mg/tělo, došlo k dávkově odpovídajícímu zvýšení expozice pro tegafur, gimeracil a oteracil. Nicméně zvýšení expozice 5-FU mělo tendenci k vyšším hodnotám, než odpovídá zvýšení dávky tegafuru.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Populační FK analýza komponent přípravku Teysuno a metabolitů hodnotila vliv různých faktorů, včetně pohlaví, věku, potravy, etnicity (běloši v.s. asiáté), renální funkce a jaterní funkce u 315 pacientů. Renální funkce vyjádřená clearance kreatininu byla primárním faktorem, který ovlivnil expozici gimeracilu a expozici 5-FU. Jak se renální funkce snížila, došlo ke zvýšení expozice 5-FU v ustáleném stavu. Tato analýza také ukázala, že trend změn farmakokinetiky přípravku Teysuno pozorovaný při zvyšujícím se věku souvisel se změnou renální funkce, měřeno pomocí clearance kreatininu.

Porucha ledvin

Ve fázi I studie monoterapie přípravkem Teysuno, která hodnotila farmakokinetiku komponent a metabolitů u pacientů s normální a porušenou funkcí ledvin, došlo u pacientů s mírnou poruchou

ledvin (CrCl 51 až 80 ml/min), kteří dostali stejnou dávku monoterapie 30 mg/m² dvakrát denně (maximální tolerovaná dávka pro monoterapii) jako pacienti s normální funkcí ledvin (CrCl >80 ml/min) ke zvýšení průměrné 5-FU AUC_{0-inf} ve srovnání s hodnotami u pacientů s normální funkcí ledvin. Pacienti se středně závažnou poruchou ledvin (CrCl 30 až 50 ml/min), kteří dostávali sníženou dávku 20 mg/m² dvakrát denně vykázali významné zvýšení průměrné 5-FU AUC_{0-inf} vzhledem k hodnotám normální skupiny. Zvýšení expozice 5-FU u pacientů s mírnou poruchou ledvin v této studii spolu s výsledky simulace v populační farmakokinetické analýze naznačují, že by přípravek Teysuno v dávce 25 mg/m² dvakrát denně u pacientů s mírnou poruchou ledvin mohl dosahovat plazmatické koncentrace 5-FU podobné těm, které byly dosaženy u pacientů s normální renální funkcí po dávce 30 mg/m² dvakrát denně jako monoterapie a také těch se středně závažnou poruchou ledvin po dávce 20 mg/m² dvakrát denně.

Po snížené dávce přípravku Teysuno 20 mg/m² podané jednou denně skupině s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) byla hodnota AUC_{0-inf} jedné dávky a hodnota AUC_{0-t} více dávek pro 5-FU asi 2násobně vyšší u skupiny s těžkou poruchou ledvin ve srovnání se skupinou s normální funkcí ledvin, kde byla podávána dávka 30 mg/m² dvakrát denně. Proto by se dalo očekávat, že denní expozice 5-FU by byla u těchto skupin srovnatelná, protože denní expozice u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je založena na podávání přípravku Teysuno jednou denně, zatímco denní expozice přípravku 5-FU u pacientů s normální funkcí ledvin je založena na podávání přípravku Teysuno dvakrát denně. Je třeba však poznamenat, že expozice přípravku 5-FU může být variabilní a neočekávaně vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v důsledku vlivu fluktuací na funkci ledvin u těchto pacientů.

Porucha jater

Nevyskytly se žádné významné rozdíly v AUC pro 5-FU, tegafur, gimeracil nebo oteracil po jednorázovém podání nebo opakovaném podávání přípravku Teysuno 30 mg/m² dvakrát denně u pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou jaterní poruchou ve srovnání s normální jaterní funkcí. Po jednorázovém podání došlo ke statisticky významnému poklesu C_{max} 5-FU a gimeracilu pro skupinu se závažným jaterním postižením vzhledem k normální skupině, ale tento rozdíl nebyl pozorován po opakovaném podávání.

Etnické rozdíly

Studie fáze I hodnotila farmakokinetiku monoterapie přípravkem Teysuno u pacientů z Asie (Čína/Malajsie) a bělochů (USA). V souladu s nižší aktivitou CYP2A6 u asijských pacientů byla AUC₀₋₁₂ tegafuru vyšší a T_{1/2} byl delší u asijské skupiny ve srovnání s bělošskou skupinou. Hodnoty AUC₀₋₁₂ gimeracilu a uracilu byly srovnatelné u těchto dvou skupin, což naznačuje, že inhibice DPD byla podobná pro asijskou a bělošskou skupinu. Expozice 5-FU nebyla statisticky významně odlišná mezi oběma skupinami. AUC₀₋₁₂ oteracilu v asijské skupině byla asi poloviční než ve skupině bělochů, nicméně tento rozdíl nebyl statisticky významný vzhledem k jeho velké individuální variabilitě.

Studie u japonských pacientů ukázaly vliv polymorfismu CYP2A6*4 na farmakokinetiku přípravku Teysuno. I když jsou varianty CYP2A6 spojeny s farmakokinetickou variabilitou tegafuru, AUC gimeracilu, která je ovlivněna funkcí ledvin, je klíčovou determinantou farmakokinetické variability 5-FU. Ve studii fáze III (FLAGS) byla AUC tegafuru významně vyšší u pacientů s CYP2A6*4 alelou, nicméně nebyl zjištěn žádný významný rozdíl pro AUC 5-FU a pro incidenci nežádoucích účinků. Proto rozdíly polymorfismu CYP2A6 mezi asijskou a západní populací se nezdají být klíčovou determinantou pro rozdíly v MTD mezi populacemi. Nicméně omezené údaje dostupné u genotypu CYP2A6*4/*4 u japonských pacientů léčených přípravkem Teysuno ukazují významně snížené hladiny 5-FU v této subpopulaci. Této subpopulaci nelze poskytnout žádné doporučení pro dávku. Tato alela CYP2A6*4 je méně častou v bělošské populaci.

Pediatrická populace

S přípravkem Teysuno nebyly u pediatrických pacientů provedeny žádné farmakokinetické studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic vedly ke změnám typicky souvisejícím s podáváním protinádorových léčivých přípravků, způsobujících cytotoxické účinky u populací rychle se dělících buněk, jako je anémie, snížená funkce imunitního a trávicího systému, přerušení spermatogeneze a atrofie mužských a ženských reprodukčních orgánů.

Léčba přípravkem Teysuno vedla k různým kožním účinkům u potkanů (keratóza tlapek a ocasu) a u psů (kožní krusty a eroze). Kromě toho byly po opakovaném podávání pozorovány hyperpigmentace kůže a očí a korneální opacity u psů a katarakta u potkanů. Tyto změny byly reverzibilní.

Nezdá se, že by měl přípravek Teysuno vliv na samčí nebo samičí fertilitu u potkanů, nicméně podávání kdykoliv po koncepci vedlo k různým zevním, viscerálním a skeletálním fetálním abnormalitám u potkanů a králíků. Proto existuje vysoké riziko vzniku vývojové toxicity v klinických dávkách, primárně v důsledku působení tegafuru (5-FU) nebo oteracilu v menší míře.

Teysuno nebyl kancerogenní u potkanů ani u myši. Nebylo zjištěno, že by byl přípravek Teysuno mutagenní při testování *in vitro* v Amesově testu. Přípravek Teysuno byl klastogenní *in vitro* při použití plicních buněk čínskému křečka a byl slabě klastogenní *in vivo* v myši kostní dřeni.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát

Obal tobolky

Želatina
Červený oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)
Natrium-lauryl-sulfát
Mastek

Potiskový inkoust

Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Indigokarmín (E132)
Karnaubský vosk
Bílý šelak
Glycerol-monooleát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PCTFE/PVC/Al neprůhledné blistry obsahující 14 tobolek. Balení obsahuje buď 42 tobolek, 84 tobolek nebo 126 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po manipulaci s tobočkami je třeba si umýt ruce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. března 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 20 mg, gimeracilum 5,8 mg a oteracilum 15,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 93,6 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tobolka má bílé neprůhledné tělo a neprůhledné bílé víčko s potiskem "TC442" šedou barvou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Teysuno je indikován pro dospělé k léčbě pokročilého karcinomu žaludku, podává se v kombinaci s cisplatinou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Teysuno má předepisovat pouze kvalifikovaný lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s karcinomem protnádorovými léčivými přípravky.

Dávkování

Doporučená standardní dávka přípravku Teysuno při podání v kombinaci s cisplatinou je 25 mg/m² (vyjádřeno obsahem tegafuru) dvakrát denně, ráno a večer, po dobu 21 po sobě následujících dnů s následnou 7denní přestávkou podávání (1 léčebný cyklus). Tento léčebný cyklus se opakuje každé 4 týdny.

Standardní a snížené dávky přípravku Teysuno a cisplatiny a výpočty dle tělesného povrchu (BSA) pro dávky přípravku Teysuno podaného v kombinaci s cisplatinou jsou uvedeny v tabulce 1 a tabulce 2. BSA pacienta musí být znovu přepočítáno a dávka přípravku Teysuno upravena odpovídajícím způsobem, pokud se hmotnost pacienta zvýší nebo sníží o $\geq 10\%$ z hmotnosti použité pro předchozí výpočet BSA a změna jasně nesouvisí s retencí tekutin.

Doporučená dávka cisplatiny v tomto režimu je 75 mg/m² podaná jako intravenózní infúze každé 4 týdny. Podávání cisplatiny by mělo být ukončeno po 6 cyklech bez přerušení podávání přípravku Teysuno. Pokud je podávání cisplatiny ukončeno dříve než po 6 cyklech, je možné léčbu samotným přípravkem Teysuno obnovit, pokud jsou kritéria pro opětovné zahájení splněna.

Pacienti léčení přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou mají být důkladně monitorováni a mají se pravidelně provádět laboratorní testy zahrnující hematologické vyšetření, jaterní testy, renální funkce a sérové elektrolyty. Léčbu je třeba ukončit, pokud je zjištěna progresie choroby nebo netolerovatelná toxicita.

Přečtěte si souhrn údajů o přípravku (SPC) pro cisplatinu, kde je popsána hyperhydratace před léčbou.

Pacientům mají být předepsány antiemetika a antidiarhoika.

Dávky přípravku Teysuno

Tabulka 1: Standardní dávka a snížení dávky povolené pro přípravek Teysuno anebo pro cisplatinu

Léčivý přípravek	Standardní dávka (mg/m ²)		Snížení dávky 1 (mg/m ²)		Snížení dávky 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
anebo					
Cis-platina	75	→	60	→	45

^a vyjádřeno jako obsah tegafuru.

Výpočty dávky přípravku Teysuno

Tabulka 2: Výpočty standardní a snížené dávky dle tělesného povrchu (m²)

Dávka přípravku Teysuno	Jedna dávka v mg (jedno podání) ^a	Celková denní dávka v mg ^a	Počet tobolek v jedné dávce (2 dávky/den)	
			15 mg tobolek ^a (hnědé/bílé)	20 mg tobolek ^a (bílé)
Standardní dávka^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
První snížení dávky^a: do 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
Druhé snížení dávky^a: do 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Vypočtěte BSA na 2 desetinná místa.
^a vyjádřeno jako obsah tegafuru.

Úprava během léčby

Všeobecné pokyny

Toxicita v důsledku podávání přípravku Teysuno má být léčena symptomaticky a/nebo přerušением léčby nebo snížením dávky. Pacienty užívající přípravek Teysuno je třeba informovat o rizicích a poučit je, aby vyhledali svého lékaře okamžitě, pokud se objeví středně závažná nebo závažná toxicita.

Dávky vynechané pro toxicitu nejsou nahrazeny, a pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se tato dávka nahrazovat.

Jakmile byla dávka přípravku Teysuno snížena, neměla by se znovu zvyšovat.

Kritéria modifikace dávky přípravku Teysuno

Úprava dávky z důvodů toxicity by měla být provedena dle tabulky 1, 3, 4 a 5. V případě toxicity je možné použít maximálně dvě následné redukce dávky u každého léčivého přípravku, jak je popsáno v tabulce 1. Jedno snížení dávky vede k asi k 20 – 25% redukcí dávky. Viz tabulka 2, kde jsou uvedeny podrobnosti o počtu tobolek přípravku Teysuno, které se mají podat pro každou úroveň dávky. Minimální kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno naleznete v tabulce 6.

Úprava dávky přípravku Teysuno z důvodu toxicity, pokud se používá v kombinaci s cisplatinou, může být provedena dvěma způsoby.

- *V průběhu 4-týdenního léčebného cyklu*

Přípravek Teysuno se má podávat pouze ve dnech 1 až 21 každého cyklu, tzn. léčba se nemá podávat od 22. do 28. dne cyklu. Vynechané dny léčby v cyklu, kdy nebyl léčivý přípravek podán v důsledku toxicity, se nemají nahrazovat.

Během léčebného cyklu má být provedena úprava dávky individuálně pro léčivý přípravek, který je považován za příčinu toxicity, pokud je možné takové rozlišení provést. Pokud jsou oba léčivé přípravky považovány za příčinu toxicity nebo není možné provést odlišení, má se u obou dávkou snížit dle doporučeného plánu pro snížení dávky.

- *Na začátku následujících cyklů léčby*

Pokud je indikováno oddálení léčby buď přípravkem Teysuno nebo cisplatinou, potom by podávání obou léčivých přípravků mělo být odloženo, dokud nebudou splněny všechny požadavky pro opětovné zahájení podávání obou, pokud nebylo podávání jednoho z přípravků permanentně ukončeno.

Úprava dávky přípravku Teysuno z důvodu nežádoucích účinků obecně s výjimkou hematologické a renálních toxicity.

Tabulka 3: Plán redukce dávky přípravku Teysuno kvůli toxicitě související s léčbou obecně, s výjimkou hematologické a renální toxicity.

Stupně toxicity ^a	Změny dávky přípravku Teysuno během 21-denního léčebného cyklu	Úprava dávky přípravku Teysuno pro další dávku / další cyklus
Stupeň 1		
Jakýkoliv výskyt	Udržujte léčbu na stejné úrovni dávky	Žádná
Stupeň 2^{b,c}		
Jakýkoliv výskyt	Přerušete léčbu až do stupně 0 nebo 1	Žádná
Stupeň 3 nebo vyšší^c		
První výskyt	Přerušete léčbu až do stupně 0 nebo 1	Proveďte redukci o 1 úroveň dávky z předchozí úrovně
Druhý výskyt	Přerušete léčbu až do stupně 0 nebo 1	Proveďte redukci o 1 úroveň dávky z předchozí úrovně
Třetí výskyt	Ukončete léčbu	Ukončete léčbu
^a V souladu s obecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) programu Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, verze 3.0. ^b Pro nauzeu anebo zvracení stupně 2 by měla být před přerušením podávání přípravku Teysuno optimalizována antiemetická terapie. ^c Dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře mohou pacienti pokračovat s léčbou bez snížení nebo přerušení z důvodu nežádoucích účinků (bez ohledu na stupeň), u nichž je považováno za nepravděpodobné, že by se z nich staly závažné nebo život ohrožující (například alopecie, změny pohlavní funkce a suchá kůže).		

Modifikace dávky z důvodu renální toxicity

Před zahájením léčby v den 1 každého cyklu je třeba stanovit clearance kreatininu (CrCl).

Tabulka 4: Úprava dávky přípravku Teysuno a cisplatiny dle hodnot clearance kreatininu na začátku léčebného cyklu

Clearance kreatininu	Úprava dávky přípravku Teysuno na začátku léčebného cyklu	Úprava dávky cisplatiny na začátku léčebného cyklu
≥50 ml/min	Žádná úprava dávky	Žádná úprava dávky
30 až 49 ml/min	Zahajte léčbu se snížením o jednu úroveň dávky	Zahajte léčbu cisplatinou 50% -ním snížením dávky z předchozího cyklu
<30 ml/min ^a	Přerušete léčbu do splnění kritéria pro obnovení léčby (≥30 ml/min) a pak zahajte léčbu s dávkou o jeden stupeň nižší	Zastavte léčbu cisplatinou do splnění kritéria pro obnovení léčby (≥30 ml/min) a pak zahajte léčbu 50% snížením dávky z předchozího cyklu
^a Léčba pacientů s CrCl <30 ml/min není doporučena, pokud přínos léčby přípravkem Teysuno jednoznačně nepřevyšuje rizika. Viz „Úprava dávky pro zvláštní populace / Porucha funkce ledvin“, kde jsou uvedena doporučení.		

Modifikace dávky z důvodu hematologické toxicity

Tabulka 5: Hematologická toxicita, pro kterou má být přerušena léčba přípravkem Teysuno

Jednotky	Neutrofilý	Destičky	Hemoglobin	Modifikace dávky přípravku Teysuno
IU	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Přerušte léčbu do splnění kritéria pro obnovení léčby (viz tabulka 6) a pak zahajte léčbu s dávkou o jeden stupeň nižší

Kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno

Tabulka 6: Minimální kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno po jeho přerušení kvůli toxicitě

Ne hematologické	Hematologické
Výchozí úroveň nebo stupeň 1	Počet krevních destiček $\geq 100 \times 10^9/l$
Vypočtená clearance kreatininu $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Neutrofilý $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobin $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
CrCl musí být vypočtena na začátku každého cyklu před zahájením léčby přípravkem Teysuno v den 1.	
^a Léčba pacientů s CrCl $<30 \text{ ml/min}$ není doporučena, pokud přínos léčby přípravkem Teysuno jednoznačně nepřevyšuje rizika. Viz „Úprava dávky pro zvláštní populace / Porucha funkce ledvi“ ⁿ , kde jsou uvedena doporučení.	

Úprava dávky pro zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

- Mírná porucha ledvin (CrCl 51 až 80 ml/min)

U pacientů se mírnou poruchou ledvin není doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

- Středně závažná porucha ledvin (CrCl 30 až 50 ml/min)

Doporučená standardní dávka pro pacienty se středně závažnou poruchou ledvin je 20 mg/m² dvakrát denně (vyjádřeno jako obsah tegafuru) (viz body 4.8 a 5.2).

- Závažná porucha ledvin (CrCl pod 30 ml/min)

Ačkoli lze u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí při dávce 20 mg/m² očekávat přibližně stejnou denní expozici 5-FU ve srovnání s dávkou 30 mg/m² u pacientů s normálními renálními funkcemi (viz bod 5.2), nedoporučuje se podávání přípravku Teysuno z důvodu možné vyšší incidence nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém, pokud prospěch z léčby jednoznačně nepřeváží její rizika (viz body 4.4 a 4.8).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání přípravku Teysuno pacientům v terminálním stádiu onemocnění ledvin, kteří vyžadují dialýzu (viz bod 4.3).

Starší lidé

U pacientů ve věku ≥ 70 let není doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou jater není doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

Etnická příslušnost

U pacientů s asijským původem není doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Teysuno u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici. Proto se přípravek Teysuno nemá podávat dětem nebo dospívajícím ve věku do 18 let.

Způsob podání

Tobolky se podávají ústy minimálně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapíjejí vodou (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky (tegafur, gimeracil a oteracil) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza těžké a neočekávané reakce na léčbu fluoropyrimidinem.
- Známý deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).
- Těhotenství a kojení.
- Těžká suprese kostní dřeně (těžká leukopenie, neutropenie nebo trombocytopenie, viz bod 4.2, tabulka 5).
- Pacienti v terminálním stádiu onemocnění ledvin vyžadující dialýzu.
- Současné podávání jiných fluoropyrimidinů s přípravkem Teysuno.
- Léčba inhibitory DPD v průběhu posledních 4 týdnů, zahrnující sorivudin nebo jeho chemicky příbuzná analoga, jako je brivudin.
- Kontraindikace pro cisplatinu, viz SmPC cisplatinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dávku limitující toxicity zahrnují průjem a dehydrataci. Většina nežádoucích účinků je reverzibilních a je možné je zvládnout symptomatickou terapií, přerušением podávání a snížením dávky.

Suprese kostní dřeně

Suprese kostní dřeně související s léčbou zahrnující neutropenii, leukopenii, trombocytopenii, anemii a pancytopenii byla hlášena u pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Pacienti s nízkým počtem bílých krvinek mají být pozorně monitorováni s ohledem na infekci a riziko dalších komplikací neutropenie a léčení tak, jak je medicínsky indikováno (např. antibiotiky, granulocytární kolonie stimulujícím faktorem (G-CSF)). Pacienti s nízkým počtem destiček jsou vystaveni zvýšenému riziku krvácení a mají být pozorně monitorováni. Dávku je třeba upravit tak, jak je doporučeno v bodě 4.2.

Reaktivace hepatitidy B

Podávání přípravku Teysuno u pacientů, kteří jsou nosiči viru hepatitidy B, u pacientů s negativitou antigenu HBc a s pozitivitou anti-HBc protilátek, případně u pacientů s negativitou antigenu HBs a s pozitivitou anti-HBs protilátek, může vést k reaktivaci hepatitidy B.

Před zahájením léčby přípravkem Teysuno je třeba u pacientů provést vyšetření na infekci HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) a u pacientů, u nichž se zjistí pozitivita infekce HBV v průběhu léčby, je nutná konzultace s hepatologem se zkušeností s léčbou hepatitidy B. U nosičů HBV vyžadujících léčbu přípravkem Teysuno je třeba po celou dobu léčby pozorně sledovat, zda se nevyskytnou známky a příznaky aktivní infekce HBV. Dále se doporučuje následné sledování formou jaterních testů nebo testů virových markerů.

Průjem

Pacienti s průjmem mají být pozorně monitorováni a mají dostat náhradu tekutin a elektrolytů, pokud u nich dojde ke vzniku dehydratace. Profylaktická léčba průjmu má být zahájena jak je indikováno. Standardní léčbu proti průjmu (např. loperamid) a intravenózní tekutiny/elektrolyty je třeba podat časně, pokud dojde ke vzniku průjmu. Při vzniku průjmu stupně 2 nebo vyššího, pokud příznaky přetrvávají navzdory adekvátní léčbě, je třeba dávku vynechat nebo upravit.

Dehydratace

Je třeba předcházet dehydrataci a jakékoliv související elektrolytové poruše nebo je korigovat při vzniku. Pacienti s anorexií, astenií, nauzeou, zvracením, průjmem, stomatitidou a gastrointestinální obstrukcí mají být monitorováni důkladně s ohledem na výskyt známek dehydratace. Dehydratace by měla být léčena agresivně rehydratací a dalšími odpovídajícími opatřeními. Pokud dojde k dehydrataci stupně 2 (nebo vyšší), léčba musí být okamžitě pozastavena a dehydratace korigována. Léčbu lze obnovit po korekci dehydratace a její příčiny, nebo jakmile budou adekvátně korigovány. V případě překotného nežádoucího účinku je třeba dle potřeby provést modifikaci dávky (viz bod 4.2).

Renální toxicita

Léčba přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou může být spojena s přechodným poklesem glomerulární filtrace způsobené primárně prerenálními faktory (např. dehydratací, elektrolytovou nerovnováhou, atd.). Nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyšší, jako je zvýšený kreatinin v krvi, snížená clearance kreatininu, toxická nefropatie a akutní renální selhání byly všechny hlášeny u pacientů, kteří dostávali přípravek Teysuno v kombinaci s cisplatinou (viz bod 4.8). Aby byly detekovány časné změny renální funkce během léčby, je třeba renální parametry důkladně monitorovat (např. sérový kreatinin, CrCl). Pokud je pozorována porucha glomerulární filtrace, dávka přípravku Teysuno anebo

cisplatiny má být odpovídajícím způsobem upravena dle tabulky 4 a je třeba použít odpovídající podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Dehydratace a průjem mohou zvyšovat riziko renální toxicity cisplatiny. Hyperhydratace (forsírovaná diuréza) se má použít v souladu s SmPC cisplatiny, aby se snížilo riziko renální toxicity související s léčbou cisplatinou.

Gimeracil zvyšuje expozici fluoruracilu (5-FU) inhibicí DPD, což je primární enzym pro metabolismus 5-FU. Gimeracil je primárně odstraňován ledvinami (viz bod 5.2), takže u pacientů s renální insuficiencí je renální clearance gimeracilu snížena a expozice 5-FU je tím zvýšena. Toxicity související s léčbou mohou být zvýšené při zvyšování expozice 5-FU (viz bod 5.2).

Těžká porucha ledvin.

Léčba přípravkem Teysuno se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin vzhledem k vyšší možné incidenci nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém a možnosti neočekávané vyšší expozice 5-FU v důsledku fluktuací funkce ledvin u těchto pacientů, pokud přínos jednoznačně nepřevyšuje rizika (viz bod 4.2, 4.8 a 5.2.).

Oční toxicita

Nejčastější oční poruchy související s léčbou pacientů ze studií v Evropě a Spojených státech (EU/USA) léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou zahrnovaly poruchy slzení (8,8%), včetně zvýšeného slzení, suchého oka a získané dakryostenózy (viz bod 4.8).

Většina očních reakcí odezní nebo se zlepší při zastavení podávání léčivého přípravku a při správné léčbě (aplikace umělých slz, antibiotických očních kapek, implantace skleněných nebo silikonových trubíček do puncta lacrimalia nebo kanalikulů anebo použitím brýlí namísto kontaktních čoček). Je třeba se snažit zajistit časnou detekci očních reakcí včetně časné konzultace oftalmologa v případě jakýchkoliv trvajících příznaků nebo potíží horšících zrak, jako je slzení nebo příznaky vycházející z rohovky.

Viz SPC pro cisplatinu, kde jsou uvedeny oční poruchy pozorované při léčbě cisplatinou.

Antikoagulancia kumarinového typu

Pacienti užívající antikoagulancia kumarinového typu, musí mít antikoagulační odpověď důkladně monitorovanou (International Normalized Ratio pro protrombinový čas (INR) nebo protrombinový čas (PT)) a dávka antikoagulancia má být odpovídajícím způsobem upravena (viz bod 4.5). U pacientů léčených přípravkem Teysuno v klinických studiích bylo použití kumarinových antikoagulancií spojeno se zvýšením INR a gastrointestinálním krvácením, tendencí ke krvácení, hematurií a anémií.

Induktory DPD

Pokud by byl induktor DPD souběžně podán s přípravkem Teysuno, expozice 5-FU by nemusela dosáhnout účinnou hladinu. Nicméně, vzhledem k tomu, že nejsou známy žádné induktory DPD, interakce mezi induktorem DPD a přípravkem Teysuno není možné hodnotit.

Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

Přípravek Teysuno nebyl studován u pacientů s karcinomem žaludku s MSI. Souvislost mezi citlivostí na 5-FU a MSI u pacientů s karcinomem žaludku není jasná a souvislost mezi přípravkem Teysuno a MSI u karcinomu žaludku není známá.

Glukózo/galaktózová intolerance/malabsorbce

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými hereditárními problémy, jako jsou intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorbce, by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Jiné perorální fluoropyrimidiny

Nejsou k dispozici žádné klinické studie, které by srovnávaly přípravek Teysuno s jinými perorálními 5-FU sloučeninami. Proto nemůže být přípravek Teysuno používán jako náhrada za jiné perorální přípravky 5-FU.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U dospělých nebo pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné interakční studie.

Jiné fluoropyrimidiny

Současné podání jiných fluoropyrimidinů jako je capecitabin, 5-FU, tegafur nebo flucytosin může vést k aditivní toxicitě a je kontraindikováno. Doporučuje se minimální doba 7 dnů (washout period) mezi podáním přípravku Teysuno a jinými fluoropyrimidiny. Doba popsaná v SmPC jiných fluoropyrimidinových léčivých přípravků se má dodržet, pokud je přípravek Teysuno podáván po jiných fluoropyrimidinových léčivých přípravcích.

Sorivudin a brivudin

Sorivudin a jeho chemicky příbuzná analoga jako je brivudine ireverzibilně inhibují DPD s následným významným zvýšením expozice 5-FU. To může vést ke zvýšení klinicky významných fluoropyrimidonových toxicit s potenciálně fatálními následky. Přípravek Teysuno se nesmí používat spolu se sorivudinem nebo brivudinem nebo po dobu 4 týdnů od poslední dávky sorivudinu nebo brivudinu.

Inhibitory CYP2A6

Vzhledem k tomu, že je CYP2A6 hlavní enzym zodpovědný za konverzi tegafuru na 5-FU, mělo by se předcházet současnému podávání známého inhibitoru CYP2A6 a přípravku Teysuno, protože by mohlo dojít k poklesu účinnosti přípravku Teysuno (viz bod 5.2).

Folinát / kyselina listová

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití kyseliny listové s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nicméně metabolity folinátu / kyseliny listové budou vytvářet ternární strukturu s thymidylátsyntázou a fluorodeoxyuridinmonofosfátem (FdUMP) potenciálně zvyšující cytotoxicitu 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože kyselina folinová zvyšuje aktivitu 5-FU.

Nitroimidazoly, včetně metronidazolu a misonidazolu

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití nitromidazolů s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nitromidazoly však mohou snižovat clearance 5-FU a tím zvyšovat plazmatické hladiny 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání mohou zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

Methotrexát

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití methotrexátu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nicméně polyglutamátový methotrexát inhibuje thymidylátsyntázu a dihydrofolátreduktázu potenciálně zvyšující cytotoxicitu 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání může zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

Klozapin

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití klozapinu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. V důsledku možných aditivních farmakodynamických účinků (myelotoxicity) je však třeba opatrnosti, protože současné podávání může zvyšovat riziko a závažnost hematologické toxicity přípravku Teysuno.

Cimetidin

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití cimetidinu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Souběžné podávání však může snížit clearance a tím zvýšit plazmatické hladiny 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání může zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

Antikoagulancia kumarinového typu

Účinnost antikoagulancia kumarinového typu byla přípravkem Teysuno zvýšená. Při současném podávání přípravku Teysuno a léčby kumarinovými antikoagulancii je třeba opatrnosti, protože může docházet ke zvýšení rizika krvácení (viz bod 4.4).

Fenytoin

Fluoropyrimidiny mohou zvyšovat plazmatické koncentrace fenytoinu, pokud se podávají současně s fenytoinem a následně toxicitu fenytoinu. Časté sledování hladiny fenytoinu v krvi nebo plazmě se doporučuje, pokud je přípravek Teysuno a fenytoin podáván současně. Pokud je to indikováno, měla by se dávka fenytoinu upravit dle SPC pro fenytoin. Pokud dojde ke vzniku toxicity fenytoinu, je třeba použít odpovídající opatření.

Jiné

Na základě neklinických údajů může allopurinol snížit protinádorovou účinnost v důsledku suprese fosforylace 5-FU. Proto je třeba se vyhnout současnému podání s přípravkem Teysuno.

Potraviny

Podávání přípravku Teysuno s potravou snížilo expozici oteracilu a gimeracilu s výraznějším účinkem pro oteracil než pro gimeracil (viz bod 5.2). Měl by se podávat ústy ústy nejméně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapít vodou (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženám v reprodukčním věku se doporučuje vyvarovat se těhotenství v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem.

Antikoncepční opatření je třeba využít u mužů a žen během a 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Teysuno.

Těhotenství

Přípravek Teysuno je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Byly hlášeny některé případy abnormalit plodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Podobně jako u jiných fluoropyrimidinů způsobilo u zvířat podávání přípravku Teysuno letalitu u embryí a teratogenitu (viz bod 5.2). Pokud pacientka při podávání přípravku Teysuno otěhotní, má by se léčba přerušit a pacientce vysvětlit potenciální riziko pro plod. Je třeba zvážit genetické poradenství.

Kojení

Přípravek Teysuno je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3). Není známo, zda je přípravek Teysuno nebo jeho metabolity vylučován do mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje u zvířat ukázaly vylučování přípravku Teysuno nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence a kojence nelze vyloučit. Při léčbě přípravkem Teysuno je třeba ukončit kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou na plodnost u člověka. Neklinické studie ukázaly, že přípravek Teysuno neovlivnil pravděpodobně plodnost u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

Viz SPC pro cisplatinu, kde jsou uvedeny účinky cisplatinu na plodnost, těhotenství a kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek má středně závažný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože únava, závratě, rozmazané vidění a nevolnost jsou časté nežádoucí účinky přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou je založen primárně na údajích z klinické studie u 593 pacientů s pokročilým karcinomem žaludku léčených tímto režimem. Kromě toho existují postmarketingové zkušenosti u více než 866000 asijských (zejména japonských) pacientů.

U 593 pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou byly nejčastější závažné nežádoucí účinky (stupeň 3 nebo vyšší s frekvencí alespoň 10%) neutropenie, anémie a únava.

Tabulkový seznam nežádoucích reakcí

K hodnocení frekvence nežádoucích účinků se používá následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a neznámé (nelze odhadnout z dostupných údajů). Frekvence velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky pochází od 593 pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou v klinických studiích. Frekvence medicínsky relevantních vzácných a velmi vzácných nežádoucích účinků jsou odhadnuty z postmarketingových sledování 866000 pacientů v Asii (většinou Japonců) léčených terapií založené na přípravku Teysuno. Každý termín je uveden pouze v nejčastější kategorii a v každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky seřazené podle klesající závažnosti v každé skupině frekvencí

Třída orgánových systémů ^a	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné / velmi vzácné
Infekce a infestace			Neutropenická sepse, septický šok, sepse, infekce, pneumonie, bakteriémie, infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích, akutní pyelonefritis, infekce močových cest, faryngitis, nasofaryngitis, rhinitis, zubní infekce, kandidóza, orální herpes, paronychium, furunkl	Reaktivace hepatitidy B
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Krvácení z karcinomu, nádorová bolest	
Krevní a lymfatické poruchy	Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie	Febrilní neutropenie, lymfopenie,	Pancytopenie, prodloužený protrombinový čas, zvýšení INR (International normalised ratio), hypoprotrombinemie, zkrácený protrombinový čas, granulocytóza, leukocytóza, eozinofilie, lymfocytóza, snížení počtu monocytů, zvýšení počtu monocytů, trombocytémie	Diseminovaná intravaskulární koagulace
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Krvácení do nadledvinek	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Dehydratace, hypokalemie, hyponatremie, hypokalciemie, hypomagnezemie, hypoalbuminemie, hyperkalemie	Hyperglykemie, zvýšení krevní alkalické fosfatázy, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi, hypofosfatemie, hypermagnezemie, dna, hypoproteinemie, hyperglobulinemie, hyperlipidemie, snížený perorální příjem.	
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Stav zmatenosti, neklid, porucha osobnosti, halucinace, deprese, úzkost, snížení libida, sexuální inhibice	
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie	Závrať, bolesti hlavy, poruchy chuti	Cévní mozková příhoda, mozečkový infarkt, cerebrovaskulární porucha, křeče, ischemická mrtvice, synkopa, hemiparéza, afázie, ataxie, metabolická encefalopatie, ztráta vědomí, neuritida akustiku, porucha paměti, porucha rovnováhy, somnolence, třes, ageusie, parosmie, pocit pálení, mravenčení	Leukoencefalopatie, anosmie
Poruchy oka		Porucha zraku, porucha slzení, konjunktivitis, oční porucha, poruchy rohovky ^b	Oční alergie, ptóza víčka, erytém očního víčka	
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu, hluchota	Závrať, kongesce uší, potíže s ušima	
Srdeční poruchy			Srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, perikardiální výpotek, fibrilace síní, angina pectoris, fibrilace srdce, tachykardie, palpitate	
Cévní poruchy		Hypotenze, hluboká žilní trombóza, hypertenze	Trombóza ilické tepny, hypovolemický šok, trombóza tepen končetin, trombóza, návaly horka, pánevní žilní trombóza, tromboflebitis, flebitis, povrchová flebitis, ortostatická hypotenze, hematoma, hyperémie, návaly horka	

Třída orgánových systémů ^a	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné / velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost, epistaxe, škytavka, kašel	Plicní embolie, krvácení do dýchacího traktu, námahová dušnost, faryngolaryngeální bolesti, rinorea, faryngeální erytém, alergická rinitida, dysfonie, produktivní kašel, nosní kongesce	Intersticiální plicní choroba
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa	Gastrointestinální krvácení, stomatitis, gastrointestinální zánět, flatulence, bolest břicha, dysfagie, břišní potíže, dyspepsie, sucho v ústech	Gastrointestinální perforace, esofagitis, gastrointestinální infekce, ileus, gastrointestinální obstrukce, ascites, otok rtu, esofageální spasmus, žaludeční vřed, gastroesofageální reflux, refluxní gastritis, retroperitoneální fibróza, gastrointestinální porucha, krvácení z anu, hemoroidy, hypersekrece slin, cheilitida, aerofagie, krkání, glosodynie, bolesti v ústech, lámavost skloviny	Akutní pankreatitis
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinemie, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy	Abnormalita jaterních testů, zvýšení gamaglutamyltransferázy,	Akutní jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Syndrom palmárně – plantární erythrodysestezie, vyrážka, kožní hyperpigmentace, suchá kůže, pruritus, alopecie	Exfoliativní vyrážka, olupování kůže, nekrolytický migrující erytém, krvavé blistry, alergická dermatitida, kožní reakce, akneiformní dermatitida, erytém, zvýšená tendence ke vzniku modřin, purpura, hyperhidróza, noční pocení, atrofie nehtu, porucha pigmentace, změna barvy kůže, hypertrichóza	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosenzitivní reakce, poruchy nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletální bolesti	Svalové spasmy, artralgie, bolesti v končetině, bolesti zad, bolesti krku, bolesti kostí, otok kloubů, potíže s končetinami, napětí svalů, svalová slabost	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Renální selhání, zvýšení krevního kreatininu, snížení glomerulární filtrace, zvýšení krevní močoviny	Toxická nefropatie, oligurie, hematurie, porucha ledvin, polakisurie, zvýšení krevního kreatininu, snížení krevního kreatininu	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektivní dysfunkce, citlivost prsů, bolest bradavek	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava, astenie	Zánět sliznice, pyrexie, snížení hmotnosti, periferní otok, třesavka	Multiorganové selhání, pokles výkonnostního stavu, bolesti, otok, bolesti na hrudi, potíže s hrudníkem, generalizovaný otok, otok tváře, lokální otok, lokalizovaný otok, zvýšení hmotnosti, časný pocit nasycení, pocit chladu, reakce v místě injekce, slabost	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Zhmoždění, chyba v medikaci	

^a Nežádoucí účinky v třídě orgánového systému (SOC) Vyšetření byly přiděleny ke klinicky odpovídajícím SOC souvisejícím s jejich cílovým orgánem.
Různé MeDRA preferované termíny, které byly považovány za klinicky podobné, byly uskupeny do jediného termínu.

^b včetně poškození epitelu rohovky, eroze rohovky, léze rohovky, zákalu rohovky, perforace rohovky, keratitidy, tečkové keratitidy, ulcerativní keratitidy, deficiencie limbálních kmenových buněk, zhoršení zrakové ostrosti, zhoršení zraku, rozmazaného vidění.

Další klinické studie s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou

I když studie přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou, které byly provedeny v Japonsku, využívaly dávky a dávkovací plány, které se lišily od tohoto režimu, bezpečnostní profil z těchto studií byl podobný a nejčastější toxicity byly hematologická, gastrointestinální, únava a anorexie.

Zkušenosti z postmarketingového sledování u pacientů s karcinomem žaludku

Bezpečnostní profil přípravku Teysuno v bezpečnostních postmarketingových sledovacích studiích v Japonsku u 4177 pacientů léčených přípravkem Teysuno pro karcinom žaludku byl obecně podobný tomu, který byl pozorován u tohoto režimu a v japonských registračních studiích (tzn. hlavní toxicity zahrnovaly leukocytopenii, anorexii a nauzeu/zvracení).

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Oční toxicita

Termíny pro oční toxicitu související s léčbou byly kombinovány následujícím způsobem. Jediným nežádoucím účinkem stupně 3 nebo vyšším byla snížená zraková ostrost.

- Poruchy zraku zahrnují nežádoucí účinky jako je rozmazané vidění, diplopie, fotopsie, snížená zraková ostrost a slepota.
- Poruchy slzení zahrnují nežádoucí účinky jako je zvýšené slzení, suchost oka a získaná dakryostenóza.
- Oční poruchy zahrnují nežádoucí účinky, jako je svědění očí, oční hyperemie, podráždění očí, oční poruchy a pocit cizího tělesa v oku.

Neuropatie

Centrální a periferní neuropatie byla hlášena u pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Termín periferní neuropatie zahrnuje následující hlášené nežádoucí účinky: periferní senzorycká neuropatie, parestézie, hypestézie, periferní neuropatie, polyneuropatie, neurotoxicita a dysestézie.

Zvláštní populace

Starší pacienti (viz bod 4.2)

Porovnání bezpečnosti u 71 pacienta ve věku ≥ 70 let (starší) a u 450 pacientů <70 let léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou ve studii FLAGS ukazují, že incidence všech nežádoucích reakcí stupně 3 nebo vyšších (62% vs 52%), všech závažných nežádoucích reakcí (30% vs 19%) a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí přípravku a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí u přípravku Teysuno i cisplatinou (21% vs 12%) se zdály být vyšší u pacientů ve věku ≥ 70 let. Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že expozice 5-FU měla tendenci se zvyšovat s věkem, ale rozsah byl v rámci rozmezí individuální variability. Tyto věkově podmíněné změny souvisely se změnami renální funkce měřené pomocí clearance kreatininu (viz bod 5.2).

Pohlaví

Ve studii FLAGS se nevyskytly žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti mezi muži (N=382) a ženami (N=139).

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2, 4.3, 4.4 a 5.2)

Srovnání 218 pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin na začátku (CrCl 51 až 80 ml/min) s 297 pacienty s normální funkcí ledvin na začátku (CrCl >80 ml/min) léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou ve studii FLAGS ukázaly, že nebyly žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti mezi pacienty s mírnou poruchou ledvin a pacientů s normální renální funkcí.

Ve studii provedené u pacientů s poruchou funkce ledvin byly nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými ve všech cyklech u všech kohort průměrně (57,6%), nauzea (42,4%), zvracení (36,4%), únava (33,3%) a anémie (24,2%). V této studii bylo 7 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčeno dávkou 20 mg/m² přípravku Teysuno dvakrát denně, zatímco 7 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin dostávalo přípravek Teysuno v dávce 20 mg/m² jednou denně. V cyklu 1 nebyly u pacientů se střední nebo těžkou poruchou funkce ledvin pozorovány žádné toxicity omezující dávku. Incidence nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém pozorovaná u všech cyklů se střední až těžkou poruchou funkce ledvin byla 28,6%, resp. 44,4%. Dávka pro jednoho pacienta v kohortě těžkého poškození byla snížena na 13,2 mg/m² jednou denně na začátku cyklu 12 v důsledku nežádoucího účinku (průměr stupně 2) v cyklu 11.

Pediatriká populace

Se samotným přípravkem Teysuno nebo v kombinaci s cisplatinou nebyly u pediatrických pacientů provedeny žádné studie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V.](#)

4.9 Předávkování

Nejvyšší jednotlivá užitá dávka přípravku Teysuno byla 1400 mg. U tohoto pacienta se vyvinula leukopenie (stupeň 3). Manifestace hlášeného akutního předávkování zahrnují nevolnost, zvracení, průjem, mucositidu, gastrointestinální podráždění, krvácení, útlum kostní dřeně a respirační selhání. Lékařská péče předávkování by měla zahrnovat obvyklou léčebnou a podpůrnou lékařskou intervenci zaměřenou na korekci přítomné klinické manifestace a prevence jejich možných komplikací.

V případě předávkování není k dispozici žádné známé antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antimetabolity, ATC kód: L01BC53.

Mechanismus účinku

Teysuno je perorální fluoropyrimidinový protinádorový léčivý přípravek. Jde o fixní kombinaci tří účinných látek - tegafuru, který je po absorpci konvertován na protinádorovou látku 5-FU; gimeracilu, inhibitoru dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD), určeného k prevenci degradace 5-FU v těle a oteracilu, inhibitoru orotátfosforibosyltransferázy (OPRT), který snižuje účinnost 5-FU v normální gastrointestinální sliznici. Kombinace tegafuru, gimeracilu a oteracilu v molárním poměru 1:0,4:1 byla stanovena jako optimální k udržení expozice 5-FU a tím protinádorové aktivity za současného snížení toxicity související se samotným 5-FU.

Tegafur je prodrug 5-FU s dobrou perorální biologickou dostupností. Po perorálním podání je tegafur postupně konvertován na 5-FU *in vivo*, zejména působením enzymu CYP2A6 v játrech. 5-FU je metabolizován jaterním enzymem DPD. 5-FU je aktivován v buňkách působením fosforylace na jeho účinný metabolit, 5-fluoro-deoxyuridin-monofosfát (FdUMP). FdUMP a redukovaný folát se váží na thymidylát syntázu vedoucí ke vzniku trojitého komplexu, který inhibuje syntézu DNA. Kromě toho je 5-fluorouridin-trifosfát (FUTP) inkorporován do RNA s následným narušením funkcí RNA.

Gimeracil inhibuje metabolismus 5-FU reverzibilní a selektivní inhibicí DPD, primárního metabolického enzymu pro 5-FU tak, aby byly při podání nižší dávky tegafuru dosaženy vyšší plazmatické koncentrace 5-FU.

Po perorálním podání byl oteracil distribuován ve vysokých koncentracích do tkání normálního gastrointestinálního traktu, a přitom ve studiích na zvířatech byly nalezeny jeho významně nižší koncentrace v krvi a nádorové tkáni.

Farmakodynamické účinky

Ve studii zvyšující se dávky srovnávající toleranci 5-FU u přípravku Teysuno a tegafur + gimeracil (žádný oteracil) nemohlo být dosaženo dávky 25 mg/m² při absenci oteracilu kvůli výskytu dávku limitujících toxicit (průměr stupně 3 u 2 pacientů a kardiopulmonální zástava u 1 pacienta) v rameni tegafur + gimeracil. Farmakokinetický profil 5-FU byl podobný v případě přítomnosti a absence oteracilu.

Průměrná hodnota maximální plazmatické koncentrace 5-FU (C_{max}) a plocha pod křivkou koncentrace-času (AUC) byly asi 3-krát vyšší po podání přípravku Teysuno než po podání samotného tegafuru (800 mg) a jsou přisuzovány inhibici DPD působením gimeracilu. Maximální plazmatická koncentrace uracilu byla pozorována za 4 hodiny s návratem k výchozím hodnotám během asi 48 hodin po podání dávky, což ukazuje na reverzibilitu inhibice DPD gimeracilem.

Studie účinku přípravku Teysuno na srdeční repolarizaci provedené u pacientů s pokročilou rakovinou splňují definici pro negativní studii podle pokynů mezinárodní konference pro harmonizaci (ICH). Žádný konzistentní vztah nebyl pozorován mezi absolutními hodnotami intervalu QTcF nebo změnou od výchozích hodnot a maximální plazmatickou koncentrací komponent Teysuno.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie fáze I stanovila aktuální režim hodnocením kohort přípravku Teysuno a cisplatiny 30 mg/m² a 60 mg/m² (pozorované dávky limitující toxicity [DLT] zahrnovaly únavu, průjem a dehydrataci); 25 mg/m² a 60 mg/m² a 25 mg/m² a 75 mg/m². Navzdory nedostatku DLT v poslední kohortě nebyla hodnocena dávka cisplatiny nad 75 mg/m².

Ve fázi III studie FLAGS nebyl pozorován žádný zjevný vztah mezi AUC 5-FU (rameno Teysuno/cisplatina) a koncentrací 5-FU (rameno 5-FU/cisplatina) během cyklu 1, a výsledky účinnosti na celkové přežití (OS) nebo interval bez progresu (PFS).

Fáze I studie byla provedena za účelem zhodnocení farmakokinetiky komponent přípravku Teysuno a jejich metabolitů u pacientů s rakovinou s poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. V této studii byla měřena protinádorová aktivita dle nejlepší celkové nádorové odpovědi. Většina (70,4%) pacientů měla stabilizaci onemocnění jako nejlepší odpověď (na základě hodnocení zkoušejícím s použitím kritérií RECIST) a 29,6% pacientů mělo progresi onemocnění jako jejich nejlepší celkovou odpověď. V prvním cyklu léčby nebyla pozorována žádná toxicita omezující dávku.

Pokročilý karcinom žaludku:

Údaje z multicentrické multinárodní (mimo Asii) randomizované kontrolované nezaslepené klinické studie fáze III (studie FLAGS) podporují použití přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou k léčbě pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. V této studii bylo 521 pacientů randomizováno k léčbě přípravkem (25 mg/m² perorálně dvakrát denně po dobu 21 dnů následované 7-denním obdobím bez léčby) a cisplatinou (75 mg/m² intravenózní infúze jednou za 4 týdny) a 508 pacientů bylo randomizováno k léčbě 5-FU (1000 mg/m²/24 hodin jako kontinuální intravenózní infúze ve dnech 1 až 5 opakovaných každé 4 týdny) a cisplatinou (100 mg/m² jako intravenózní infúze v den 1 opakovaná každé 4 týdny). Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Demografické a výchozí parametry pacientů ve studii FLAGS

	Teysuno + cisplatin 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + cisplatin 100 mg/m ² (N=508)
Pohlaví, n (%)		
Muž	382 (73)	347 (68)
Žena	139 (27)	161 (32)
Věk, roky		
Medián (rozmezí)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
Běloch		
Černoch nebo afroameričan	447 (86)	438 (86)
Asiat	5 (1,0)	7 (1,4)
Americký indián nebo původní obyvatel Aljašky	4 (0,8)	4 (0,8)
Jiné	4 (0,8)	6 (1,2)
Jiné	61 (12)	53 (10)
Výkonnostní stav ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokalizace primární léze, n (%)		
Žaludek	438 (84)	417 (82)
Gastroesofageální spojení	82 (16)	88 (17)
Obě	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatické onemocnění, n (%)		
≥2 metastatická místa	497 (95)	488 (96)
≥2 metastatická místa	340 (65)	327 (64)

V primárním cílovém parametru účinnosti celkového přežití nebyl přípravek Teysuno v kombinaci s cisplatinou inferiorní proti 5-FU v kombinaci s cisplatinou (viz tabulka 9). V době primární analýzy byla střední doba sledování celkového přežití v sestavě plné analýzy 18,3 měsíců.

Tabulka 9: Celkové přežití a přežití bez progresu u studii FLAGS

Koncový bod	Populace	Teysuno + Cisplatin		5-FU + Cisplatin		Poměr rizika [95% CI]
		N	Medián [95% CI], měsíců	N	Medián [95% CI], měsíců	
Celkové přežití						
S cílem vyléčit		527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Sestava plné analýzy		521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Přežití bez progresu						
Sestava plné analýzy		521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

CI = interval spolehlivosti; Sestava plné analýzy = všichni randomizovaní léčeni pacienti analyzovaní dle rozdělení (primární populace k analýze)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Teysuno ve všech podskupinách pediatrické populace v indikaci adenokarcinom žaludku (viz bod 4.2, kde jsou uvedeny informace o použití u dětí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika po jednorázovém podání a opakovaném podávání přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou byla hodnocena ve třech studiích. Osmnáct dalších farmakokinetických studií bylo provedeno pomocí relevantního režimu jako monoterapie. Všechny studie byly provedeny u pacientů s rakovinou.

Absorpce

Po jednorázovém podání přípravku Teysuno 50 mg (vyjádřeno obsahem tegafuru) u člověka (asi 30 mg/m² na základě tělesného povrchu 1,56 až 2,10 m² pro typického pacienta; N=14) byl medián T_{max} pro komponenty přípravku Teysuno tegafur, gimeracil a oteracil 0,5, 1,0 a 2,0 hodin a průměr ± standardní odchylka (SD) AUC_{0-inf} a C_{max} byly 14595 ± 4340 ng.h/ml a 1762 ± 279 ng/ml pro tegafur, 1884 ± 640 ng.h/ml a 452 ± 102 ng/ml pro gimeracil, 556 ± 281 ng.h/ml a 112 ± 52 ng/ml pro oteracil. Medián T_{max} pro 5-FU byl 2,0 hodin a průměrná AUC_{0-inf} a C_{max} byla 842 ± 252 ng.h/ml a 174 ± 58 ng/ml. Hladiny tegafuru, gimeracilu, oteracilu a 5-FU byly kvantifikovatelné 10 hodin po dávce. Po podání dávek 30 mg/m² byl dosažen ustálený stav pro tegafur, gimeracil a oteracil nejpозději do 8. dne.

Po opakovaném podávání (30 mg/m², vyjádřeno obsahem tegafuru, dvakrát denně po dobu 14 dnů; N=10), byl medián T_{max} tegafuru, gimeracilu a oteracilu 0,8, 1,0 a 2,0 hodiny a odpovídající průměr ± SD AUC_(0-12h) a C_{max} byly 19967 ± 6027 ng.h/ml a 2970 ± 852 ng/ml pro tegafur, 1483 ± 527 ng.h/ml a 305 ± 116 ng/ml pro gimeracil a 692 ± 529 ng.h/ml a 122 ± 82 ng/ml pro oteracil. Medián T_{max} pro 5-FU byl 2,0 hodin a průměrná AUC_{0-inf} a C_{max} byly 870 ± 405 ng.h/ml a 165 ± 62 ng/ml.

Podávání přípravku Teysuno při podmínkách po jídle vedlo k poklesu AUC_{0-inf} pro oteracil asi 71% a gimeracil asi 25% vzhledem ke stavu nalačno. Současné podání inhibitoru protonové pumpy (IPP) snížilo účinek potravy na farmakokinetický profil oteracilu, ale nikoliv dostatečně, aby se úplně negoval účinek potravy. Došlo k 15% poklesu AUC_{0-inf} pro 5-FU za podmínek po jídle a expozice tegafuru nebyla potravou změněna (tím se prokázala absence účinku potravy).

Průměrná AUC_{0-inf} a C_{max} pro 5-FU byla asi 3-krát vyšší po podání přípravku Teysuno (50 mg vyjádřeno jako obsah tegafuru) než po podání samotného tegafuru (800 mg), zatímco AUC_{0-inf} a C_{max} hodnoty pro metabolit 5-FU α-fluoro-β-alanin (FBAL) byly asi 15- až 22-krát nižší po podání přípravku Teysuno než po podání tegafuru.

Složka oteracilu v přípravku Teysuno neovlivnila farmakokinetické profily 5-FU, tegafuru, gimeracilu, FBAL nebo uracilu. Gimeracilová komponenta neovlivnila farmakokinetický profil tegafuru.

Distribuce

Oteracil, gimeracil, 5-FU a tegafur byly navázány na proteiny v 8,4%, 32,2%, 18,4%, a 52,3%. Proteinová vazba v lidském séru nezávisela na koncentraci v rozsahu od 0,1 do 1,0 μg/ml pro oteracil, gimeracil a 5-FU a 1,2 až 11,8 μg/ml pro tegafur.

Neexistují žádné klinické údaje o distribuci radiologicky značených komponent přípravku Teysuno. I když nejsou k dispozici žádné údaje o intravenózním podání pro přípravek Teysuno u člověka, distribuční objem by mohl být odhadnut zhruba ze zjevného distribučního objemu a údajů z vylučování močí jako 16 l/m², 17 l/m² a 23 l pro tegafur, gimeracil a oteracil.

Biotransformace

Hlavní metabolická cesta pro tegafur je prostřednictvím konverze na 5-FU přes CYP2A6 v játrech, zatímco gimeracil byl stabilní v homogenátu lidských jater (S9 frakce) s lithiovou solí adenosin 3'-fosfát 5'-fosfosulfátu (PAPS; kofaktor pro sulfotransferázu) nebo nikotinamid adenin dinukleotid fosfátem (NADPH). Na základě výsledku studií *in vitro* je oteracil neenzymaticky degradován na 5-

azauracil (5-AZU) žaludeční tekutinou a je pak konvertován na kyanurovou kyselinu (CA) v trávicím traktu. 5-AZU a CA neinhibují enzymovou aktivitu OPRT. Pouze malé množství oteracilu je metabolizováno v játrech kvůli jeho nízké permeabilitě.

In vitro hodnocení pomocí lidských jaterních mikrosomů ukázalo, že tegafur, gimeracil ani oteracil nevykazují žádné relevantní inhibiční účinky na enzymové aktivity testovaných izoforem cytochromu P450 (tzn. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4).

In vitro hodnocení pomocí primárních kultur lidských hepatocytů ukázalo, že tegafur (0,7-70 μM), gimeracil (0,2-25 μM) a oteracil (0,04 - 4 μM) měly malý nebo žádný indukční účinek na metabolické aktivity CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4/5.

Za použití plazmatických koncentrací uracilu pro hodnocení aktivity DPD v klinických studiích nebyly pozorovány žádné významné změny v plazmatických koncentracích uracilu po jednorázovém podání dávky 800 mg tegafuru, když se přitom plazmatické koncentrace uracilu zvýšily významně po jednorázovém podání 50 mg dávky přípravku Teysuno (odrážející inhibici DPD gimeracilem). Po jednorázovém podání (50 mg) i po opakovaném podávání (30 mg/m² dvakrát denně) přípravku Teysuno u člověka, byly pozorovány maximální koncentrace uracilu odrážející inhibici DPD i asi 4 hodiny po podání. Podobná inhibice byla pozorována po jednorázovém i opakovaném podávání. Plazmatické koncentrace uracilu se vrátily k normálním hladinám asi 48 hodin po podání dávky, což ukazuje na reverzibilitu inhibice DPD gimeracilem.

Eliminace

U člověka byl zjevný konečný eliminační poločas ($T_{1/2}$) u 5-FU pozorován po podání přípravku Teysuno (obsahujícího tegafur, prodrug pro 5-FU) delší (asi 1,6 – 1,9 hodin) než bylo dříve hlášeno po nitrožilním podání 5-FU (10 až 20 minut). Po jedné dávce přípravku Teysuno, se hodnota $T_{1/2}$ pohybovala od 6,7 do 11,3 hodin pro tegafur, od 3,1 až 4,1 hodin pro gimeracil a od 1,8 do 9,5 hodin pro oteracil.

Po jednorázovém podání přípravku Teysuno, bylo asi 3,8% až 4,2% podaného tegafuru, 65% až 72% podaného gimeracilu a 3,5% až 3,9% podaného oteracilu vyloučeno nezměněno močí. Mezi metabolity bylo 9,5% až 9,7% podaného tegafuru vyloučeno v moči jako 5-FU a asi 70% až 77% jako FBAL, které byly zodpovědné za cca 83% až 91% podané dávky přípravku Teysuno (celkový tegafur + 5-FU + FBAL). Nedošlo k žádnému účinku gimeracilu na renální clearance tegafuru, FBAL a 5-FU po podání přípravku Teysuno ve srovnání s jejich clearance po podání samotného tegafuru.

Linearita / nelinearita

V japonské studii fáze I, která využívala 5 dávkových skupin s dávkami od 25 do 200 mg/tělo, došlo k dávkově odpovídajícímu zvýšení expozice pro tegafur, gimeracil a oteracil. Nicméně zvýšení expozice 5-FU mělo tendenci k vyšším hodnotám, než odpovídá zvýšení dávky tegafuru.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Populační FK analýza komponent přípravku Teysuno a metabolitů hodnotila vliv různých faktorů, včetně pohlaví, věku, potravy, etnicity (běloši v.s. asiáté), renální funkce a jaterní funkce u 315 pacientů. Renální funkce vyjádřená clearance kreatininu byla primárním faktorem, který ovlivnil expozici gimeracilu a expozici 5-FU. Jak se renální funkce snížila, došlo ke zvýšení expozice 5-FU v ustáleném stavu. Tato analýza také ukázala, že trend změn farmakokinetiky přípravku Teysuno pozorovaný při zvyšujícím se věku souvisel se změnou renální funkce, měřeno pomocí clearance kreatininu.

Porucha ledvin

Ve fázi I studie monoterapie přípravkem Teysuno, která hodnotila farmakokinetiku komponent a metabolitů u pacientů s normální a porušenou funkcí ledvin, došlo u pacientů s mírnou poruchou

ledvin (CrCl 51 až 80 ml/min), kteří dostali stejnou dávku monoterapie 30 mg/m² dvakrát denně (maximální tolerovaná dávka pro monoterapii) jako pacienti s normální funkcí ledvin (CrCl >80 ml/min) ke zvýšení průměrné 5-FU AUC_{0-inf} ve srovnání s hodnotami u pacientů s normální funkcí ledvin. Pacienti se středně závažnou poruchou ledvin (CrCl 30 až 50 ml/min), kteří dostávali sníženou dávku 20 mg/m² dvakrát denně vykázali významné zvýšení průměrné 5-FU AUC_{0-inf} vzhledem k hodnotám normální skupiny. Zvýšení expozice 5-FU u pacientů s mírnou poruchou ledvin v této studii spolu s výsledky simulace v populační farmakokinetické analýze naznačují, že by přípravek Teysuno v dávce 25 mg/m² dvakrát denně u pacientů s mírnou poruchou ledvin mohl dosahovat plazmatické koncentrace 5-FU podobné těm, které byly dosaženy u pacientů s normální renální funkcí po dávce 30 mg/m² dvakrát denně jako monoterapie a také těch se středně závažnou poruchou ledvin po dávce 20 mg/m² dvakrát denně.

Po snížené dávce přípravku Teysuno 20 mg/m² podané jednou denně skupině s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) byla hodnota AUC_{0-inf} jedné dávky a hodnota AUC_{0-t} více dávek pro 5-FU asi 2-násobně vyšší u skupiny s těžkou poruchou ledvin ve srovnání se skupinou s normální funkcí ledvin, kde byla podávána dávka 30 mg/m² dvakrát denně. Proto by se dalo očekávat, že denní expozice 5-FU by byla u těchto skupin srovnatelná, protože denní expozice u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je založena na podávání přípravku Teysuno jednou denně, zatímco denní expozice přípravku 5-FU u pacientů s normální funkcí ledvin je založena na podávání přípravku Teysuno dvakrát denně. Je třeba však poznamenat, že expozice přípravku 5-FU může být variabilní a neočekávaně vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v důsledku vlivu fluktuací na funkci ledvin u těchto pacientů.

Porucha jater

Nevyskytly se žádné významné rozdíly v AUC pro 5-FU, tegafur, gimeracil nebo oteracil po jednorázovém podání nebo opakovaném podávání přípravku Teysuno 30 mg/m² dvakrát denně u pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou jaterní poruchou ve srovnání s normální jaterní funkcí. Po jednorázovém podání došlo ke statisticky významnému poklesu C_{max} 5-FU a gimeracilu pro skupinu se závažným jaterním postižením vzhledem k normální skupině, ale tento rozdíl nebyl pozorován po opakovaném podávání.

Etnické rozdíly

Studie fáze I hodnotila farmakokinetiku monoterapie přípravkem Teysuno u pacientů z Asie (Čína/Malajsie) a bělochů (USA). V souladu s nižší aktivitou CYP2A6 u asijských pacientů byla AUC₀₋₁₂ tegafuru vyšší a T_{1/2} byl delší u asijské skupiny ve srovnání s bělošskou skupinou. Hodnoty AUC₀₋₁₂ gimeracilu a uracilu byly srovnatelné u těchto dvou skupin, což naznačuje, že inhibice DPD byla podobná pro asijskou a bělošskou skupinu. Expozice 5-FU nebyla statisticky významně odlišná mezi oběma skupinami. AUC₀₋₁₂ oteracilu v asijské skupině byla asi poloviční než ve skupině bělochů, nicméně tento rozdíl nebyl statisticky významný vzhledem k jeho velké individuální variabilitě.

Studie u japonských pacientů ukázaly vliv polymorfismu CYP2A6*4 na farmakokinetiku přípravku Teysuno. I když jsou varianty CYP2A6 spojeny s farmakokinetickou variabilitou tegafuru, AUC gimeracilu, která je ovlivněna funkcí ledvin, je klíčovou determinantou farmakokinetické variability 5-FU. Ve studii fáze III (FLAGS) byla AUC tegafuru významně vyšší u pacientů s CYP2A6*4 alelou, nicméně nebyl zjištěn žádný významný rozdíl pro AUC 5-FU a pro incidenci nežádoucích účinků. Proto rozdíly polymorfismu CYP2A6 mezi asijskou a západní populací se nezdají být klíčovou determinantou pro rozdíly v MTD mezi populacemi. Nicméně omezené údaje dostupné u genotypu CYP2A6*4/*4 u japonských pacientů léčených přípravkem Teysuno ukazují významně snížené hladiny 5-FU v této subpopulaci. Této subpopulaci nelze poskytnout žádné doporučení pro dávku. Tato alela CYP2A6*4 je méně častou v bělošské populaci.

Pediatriká populace

S přípravkem Teysuno nebyly u pediatrických pacientů provedeny žádné farmakokinetické studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic vedly ke změnám typicky souvisejícím s podáváním protinádorových léčivých přípravků způsobujících cytotoxické účinky u populací rychle se dělících buněk, jako je anémie, snížená funkce imunitního a trávicího systému, přerušení spermatogeneze a atrofie mužských a ženských reprodukčních orgánů.

Léčba přípravkem Teysuno vedla k různým kožním účinkům u potkanů (keratóza tlapek a ocasu) a u psů (kožní krusty a eroze). Kromě toho byly po opakovaném podávání pozorovány hyperpigmentace kůže a očí a korneální opacity u psů a katarakta u potkanů. Tyto změny byly reverzibilní.

Nezdá se, že by měl přípravek Teysuno vliv na samčí nebo samičí fertilitu u potkanů, nicméně podávání kdykoliv po koncepci vedlo k různým zevním, viscerálním a skeletálním fetálním abnormalitám u potkanů a králíků. Proto existuje vysoké riziko vzniku vývojové toxicity v klinických dávkách, primárně v důsledku působení tegafuru (5-FU) nebo oteracilu v menší míře.

Teysuno nebyl kancerogenní u potkanů ani u myši. Nebylo zjištěno, že by byl přípravek Teysuno mutagenní při testování *in vitro* v Amesově testu. Přípravek Teysuno byl klastogenní *in vitro* při použití plicních buněk čínskému křečka a byl slabě klastogenní *in vivo* v myši kostní dřeni.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

Obal tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

Natrium-lauryl-sulfát

Mastek

Potiskový inkoust

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Indigokarmín (E132)

Karnaubský vosk

Bílý šelak

Glycerol-monooleát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PCTFE/PVC/Al neprůhledné blistry obsahující 14 tobolek. Balení obsahuje buď 42 tobolek nebo 84 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po manipulaci s tobočkami je třeba si umýt ruce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. března 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A
VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Nordic Pharma
Tolweg 15
3741 LM Baarn
Nizozemsko

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

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park
Hay-on-Wye, Hereford
HR3 5PG
Velká Británie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky, při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 15 mg, gimeracilum 4,35 mg a oteracilum 11,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Teysuno tvrdé tobolky obsahují také laktózu.

Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Tvrdé tobolky

42 tobolek
84 tobolek
126 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg tobolky
tega furum/gimeracilum/oteracilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nordic Group BV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrdé tobolky
tegafurum/gimeracium/oteracilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 20 mg, gimeracilum 5,8 mg a oteracilum 15,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Teysuno tvrdé tobolky obsahují také laktózu.

Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Tvrdé tobolky

42 tobolek

84 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tobolky
tega furum/gimeracilum/oteracilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nordic Group BV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace : informace pro uživatele

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

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Teysuno a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teysuno užívat
3. Jak se přípravek Teysuno užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Teysuno uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Teysuno a k čemu se používá

Teysuno obsahuje léčivé látky tegafur, gimeracil a oteracil.

Teysuno patří ke třídě fluoropyrimidinů, které jsou známé jako „protinádorové léky“ zastavující růst nádorových buněk.

Teysuno předepisují lékaři k léčbě dospělých s pokročilou rakovinou žaludku a používá se s cisplatinou, jiným protinádorovým lékem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teysuno užívat

Nepoužívejte přípravek Teysuno:

- Jestliže jste alergický(á) na tegafur, gimeracil, oteracil nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6.1).
- Jestliže užíváte jiné fluoropyrimidinové protinádorové léky, jako je fluorouracil a capecitabin nebo se u vás objevila těžká a neočekávaná reakce na fluoropyrimidiny.
- Jestliže trpíte genetickým deficitem enzymu dihydropyrimidindehydrogenáza (DPD).
- Jestliže jste těhotná nebo kojíte.
- Jestliže trpíte závažným krevním onemocněním.
- Jestliže trpíte onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu.
- Jestliže se v současnosti léčíte nebo jste se léčil/a v minulých 4 týdnech přípravkem sorivudin, brivudin nebo podobnou třídou protivirových léků.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Teysuno se porad'te se svým lékařem, pokud máte:

- poruchy krve
- onemocnění ledvin
- problémy s žaludkem anebo střevy, jako je bolest, průjem, zvracení a dehydratace
- oční potíže, jako je "suché oko" nebo zvýšené slzení
- infekci jater virem hepatitidy B v současnosti nebo jste ji měl(a) v minulosti, jelikož je

možné, že lékař si bude přát sledovat Váš stav podrobněji.

Děti a dospívající

Léčba přípravkem Teysuno se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a Teysuno

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Musíte být obzvlášť opatrní, pokud užíváte cokoli z následujícího:

- jiné léky založené na fluoropyrimidinech, jako je antimitotikum flucytosin. Přípravek Teysuno není možné nahradit jinými ústy užívanými fluoropyrimidinovými přípravky.
- antivirové přípravky, jako je brivudin nebo sorivudin,
- inhibitory enzymu CYP2A6, který aktivuje přípravek Teysuno, jako je tranlycypromin a methoxsalen,
- kyselina listová (často používaná při chemoterapii methotrexátem),
- léky k ředění krve: kumarinové antikogulační léky, jako je warfarin,
- léky k léčbě křečí nebo třesu, jako je fenytoin,
- léky, které léčí dnu, jako je allopurinol.

Přípravek Teysuno s jídlem a pitím

Přípravek Teysuno se má užívat alespoň jednu hodinu před nebo jednu hodinu po jídle.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Nesmíte užívat přípravek Teysuno, pokud jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla těhotná být.

Během až 6měsíců po léčbě přípravkem Teysuno musíte používat antikoncepci. Pokud během této doby otěhotníte, musíte to říct svému lékaři.

Pokud užíváte přípravek Teysuno, nesmíte kojit.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Dávejte pozor při řízení a obsluze strojů, protože přípravek Teysuno může způsobit únavu, nevolnost nebo rozmazané vidění. Máte-li jakékoli pochyby, zeptejte se svého lékaře.

Přípravek Teysuno obsahuje

laktózu (jeden typ cukru). Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Teysuno užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Lékař vám řekne, jakou dávku musíte užít, kdy ji máte užít a jak dlouho ji máte užívat. Vaše dávka přípravku Teysuno bude určena lékařem na základě vaší výšky a hmotnosti. Lékař může snížit dávku, pokud máte nežádoucí účinky, které jsou příliš závažné.

Tobolky přípravku Teysuno se mají polknout minimálně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapít vodou. Přípravek Teysuno musí být užíván dvakrát denně (ráno a večer).

Tobolky přípravku Teysuno se obvykle užívají po dobu 21 dnů s následnou 7denní přestávkou (kdy se neužívají žádné tobolky). Toto 28denní období je jeden léčebný cyklus. Cykly se opakují.

Přípravek Teysuno se bude podávat s dalším protinádorovým lékem, který se nazývá cisplatina. Podávání cisplatiny se ukončí po 6 léčebných cyklech. Podávání přípravku Teysuno může pokračovat po ukončení podávání cisplatiny.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Teysuno, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tobolek než jste měl(a), vyhledejte okamžitě svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Teysuno

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Namísto toho pokračujte v pravidelném dávkovacím plánu a porad'te se se svým lékařem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Teysuno

Neexistují žádné nežádoucí účinky způsobené ukončením léčby přípravkem Teysuno. V případě, že užíváte léky na ředění krve nebo léky proti křečím, může ukončení užívání přípravku Teysuno vyžadovat, aby lékař upravil dávku těchto léčivých přípravků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Teysuno nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když jsou některé příznaky snadno identifikovatelné jako nežádoucí účinky samotnými pacienty, je nutný krevní test pro identifikaci některých dalších příznaků. Váš lékař to s vámi prodiskutuje a vysvětlí vám možná rizika a přínos léčby.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 uživatele z 10) zahrnují:

- Průjem, nevolnost, zvracení, zácpa

- Pokud se u vás vyskytne průjem častěji než 4krát denně nebo uprostřed noci nebo pokud se u vás vyskytují bolesti v ústech doprovázené průjmem, přerušte **užívání přípravku Teysuno a okamžitě vyhledejte svého lékaře.**
- Pokud se u vás vyskytne průjem, vyhýbejte se potravě s vysokým obsahem vlákniny, tuku a koření.
- Užívejte dostatečné množství tekutin mezi jídly, abyste nahradili ztrátu tekutin a zabránili dehydrataci, nízkému krevnímu objemu a nerovnováze solí nebo chemikálií v krvi.
- Pokud se u vás vyskytne nevolnost a vyzvracíte dávku léku, nezapomeňte o tom informovat svého lékaře. **Nenahrazujte dávku, která byla vyzvracena.**
- Pokud zvracíte častěji než dvakrát za 24 hodin, přerušte **užívání přípravku Teysuno a okamžitě vyhledejte svého lékaře.**
- K zvládnutí nevolnosti a zvracení pomáhá:
 - Pokud pociťujete nevolnost, lehněte si nebo zhluboka dýchejte.
 - Vyhýbejte se těsnému oděvu.

- Nízký počet červených krvinek vedoucí k anemii:

- Můžete trpět příznaky, jako jsou studené ruce a nohy, bledost, závrať, únava a dušnost.
- Pokud se u vás vyskytne kterýkoliv z výše uvedených příznaků, nepracujte příliš tvrdě a zajistěte dostatek spánku a klidu.

- Nízký počet bílých krvinek vedoucí ke zvýšenému riziku závažných místních (např. ústní, plicní, močové) nebo krevních infekcí.

- Můžete trpět příznaky jako je teplota, třesavka, kašel a bolest v krku.
- Pokud máte teplotu 38,5 °C nebo vyšší, **přestaňte užívat přípravek Teysuno a vyhledejte okamžitě svého lékaře.**

- Chcete-li předejít infekci, nechoďte do míst plných lidí, vykloukejte si při návratu domů a omyjte si ruce před jídlem a před a po použití toalety.
- **Nízký počet destiček** vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení:
 - Pokud trpíte krvácením z kůže, úst (způsobené čištěním zubů), nosu, dýchacího ústrojí, žaludku, střev, atd., přerušete užívání přípravku Teysuno a vyhledejte okamžitě svého lékaře.
 - Chcete-li zabránit krvácení, vyhýbejte se těžké práci nebo náročným sportům, aby se předešlo poranění a modřinám. Noste volné oblečení, abyste chránil(a) kůži. Čistěte si zuby a smrkejte opatrně.
- **Ztráta chuti k jídlu (anorexie)** může vést ke ztrátě hmotnosti a dehydrataci
 - Pokud nejíte anebo nepijete dostatek vody, může u vás dojít ke vzniku dehydratace.
 - Pokud jste dehydratován/a, mohou se u vás vyskytnout příznaky, jako je sucho v ústech, slabost, suchá kůže, závrať a křeče.
 - Pokuste se jíst často malá množství jídla. Vyhýbejte se tučným a silně aromatickým potravinám. I když nemáte pocit hladu, jezte tolik, kolik je třeba, abyste si udrželi dobrou výživu.
 - Pokud se cítíte unaven(a) a máte teplotu spolu se ztrátou chuti k jídlu, vyhledejte okamžitě svého lékaře.
- **Nervové poruchy:** můžete mít necitlivost, brnění, bolesti, abnormální pocity, svalovou slabost, třes nebo potíže s pohybem.
- **Slabost a únava,** které mohou být nežádoucím účinkem způsobeným jinými léky.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů ze 100) zahrnují:

- **Nervové:** bolesti hlavy, závratě, ospalost, změny chuti.
- **Oční:** oční potíže, zvýšené nebo snížené slzení, problémy se zrakem, závažné onemocnění s výskytem vřídka v oku, odření svrchní „vrstvy“ oka (eroze rohovky).
- **Uši:** potíže se sluchem.
- **Krevní cévy:** vysoký nebo nízký krevní tlak, krevní sraženiny v dolních končetinách a plicích.
- **Plíce a horní cesty dýchací:** dušnost, kašel.
- **Trávicí trakt a ústa:** sucho v ústech, bolesti v ústech, hrdle a jícnu, škytavka, bolesti břicha, porucha trávení, zánět žaludku nebo střev, perforace žaludku, tenkého střeva a tlustého střeva.
- **Játra:** zažloutnutí očí a kůže, změny v krevních testech, které ukazují, jak fungují játra.
- **Kůže:** vypadávání vlasů, svědění, vyrážka (nebo zánět kůže, kožní reakce), suchá kůže, reakce na rukou a nohou (bolesti, otok a zarudnutí rukou anebo nohou), pigmentovaná místa na kůži.
- **Ledviny:** snížení množství moči, změny krevních testů, které ukazují funkci ledvin, porucha funkce a selhání ledvin.
- **Další:** třesavka, pokles hmotnosti, otok specifických oblastí a bolesti svalů a kostí.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů z 1000) zahrnují:

- **Mentální:** vidění a slyšení věcí, které neexistují, změny osobnosti, neschopnost sedět v klidu, zmatenost, pocit nervozity, deprese, poruchy sexuální funkce.
- **Nervové:** poruchy hlasu, neschopnost mluvit a rozumět slovům, problémy s pamětí, nestabilní chůze, potíže s rovnováhou, jednostranná tělesná slabost, ospalost, zánět nervů, porucha čichu, mozková dysfunkce, omdlávání, ztráta vědomí, mrtvice, křeče.
- **Oční:** svědění a zarudnutí očí, alergické reakce v očích, pokles horního víčka.
- **Uši:** závrať, ucpaní uší, potíže s ušima.
- **Srdce:** nepravidelná a zrychlená srdeční akce, bolesti na hrudi, hromadění tekutiny kolem srdce, srdeční záchvat, srdeční selhání.
- **Krevní cévy:** zánět žil, návaly horka.

- **Plíce a horní cesty dýchací:** výtok z nosu, poruchy hlasu, ucpaní nosu, zarudnutí hrdla, senná rýma.
- **Trávicí trakt a ústa:** tekutina v břiše, návrat obsahu žaludku do jícnu, zvýšená sekrece slin, nadměrné říhání, zánět rtu, žaludeční a střevní obtíže, bolesti úst, abnormální kontrakce svalů jícnu, blokování žaludku a střev, vředy žaludku, zmnožení vaziva za pobříšnicí, snadné praskání a lámání zubů, potíže s polykáním, poruchy slinných žláz, hemoroidy.
- **Kůže:** ztráta barvy kůže, olupování kůže, nadměrný růst chlupů na těle, sesychání nehtů, nadměrné pocení.
- **Obecné:** zhoršování celkového stavu, zvýšení hmotnosti, zarudnutí a otok místa injekce, nádorová bolest a krvácení, mnohočetné orgánové selhání.
- **Změny krevních testů:** zvýšená hladina cukru v krvi, vysoká hladina tuků v krvi, změny času srážení krve, zvýšené počty krevních buněk, snížené nebo zvýšené hladiny proteinů.
- **Další:** časté močení, krev v moči, bolesti krku, bolesti zad, bolesti prsou, svalové stažení nebo křeče, otok kloubů, potíže s končetinami, svalová slabost, zánět a bolest kloubů.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů z 10000) a velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 uživatele z 10000) zahrnují:

- akutní selhání jater
- infekce slinivky břišní
- rozpad svalů
- ztráta čichu
- alergie na slunce
- rozsáhlé srážení krve a krvácení
- onemocnění postihující bílou hmotu mozku
- těžké onemocnění se vznikem puchýřů na kůži, v ústech a genitálu
- opětovné objevení (reaktivace) infekce hepatitidou B, pokud jste měl(a) hepatitidu B (infekci jater) v minulosti.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, přestaňte přípravek Teysuno užívat a sdělte to okamžitě svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Teysuno uchovávat

- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Teysuno obsahuje

- Léčivými látkami jsou tegafurum, gimeracilum a oteracilum.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 15 mg, gimeracilum 4,35 mg a oteracilum 11,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

- Pomocnými látkami jsou:

Obsah tobolky: monohydrát laktosy, magnesium-stearát.

Obal tobolky obsahuje želatinu, červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), natrium-lauryl-sulfát, mastek.

Potiskový inkoust: červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), indigokarmín (E132), karnaubský vosk, bílý šelak, glycerol-monooleát.

Jak přípravek Teysuno vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky mají bílé tělo a neprůhledné hnědé víčko s potiskem "TC448" šedou barvou. Dodávají se v blistrech obsahující každý 14 tobolek.

Jedno balení obsahuje 42 tobolek, 84 tobolek nebo 126 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nizozemsko

Výrobce

Nordic Pharma
Tolweg 15
3741 LM Baarn
Nizozemsko

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

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park
Hay-on-Wye, Hereford
HR3 5PG
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia**Luxembourg/Luxemburg**

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace : informace pro uživatele

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrdé tobolky tegaforum/gimeracilum/oteracilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Teysuno a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teysuno užívat
3. Jak se přípravek Teysuno užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Teysuno uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Teysuno a k čemu se používá

Teysuno obsahuje léčivé látky tegafur, gimeracil a oteracil.

Teysuno patří ke třídě fluoropyrimidinů, které jsou známé jako „protinádorové léky“ zastavující růst nádorových buněk.

Teysuno předepisují lékaři k léčbě dospělých s pokročilou rakovinou žaludku a používá se s cisplatinou, jiným protinádorovým lékem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teysuno užívat

Nepoužívejte přípravek Teysuno:

- Jestliže jste alergický(á) na tegafur, gimeracil, oteracil nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedených v bodě 6).
- Jestliže užíváte jiné fluoropyrimidinové protinádorové léky, jako je fluorouracil a capecitabin nebo se u vás objevila těžká a neočekávaná reakce na fluoropyrimidiny.
- Jestliže trpíte genetickým deficitem enzymu dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD).
- Jestliže jste těhotná nebo kojíte.
- Jestliže trpíte závažným krevním onemocněním.
- Jestliže trpíte onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu.
- Jestliže se v současnosti léčíte nebo jste se léčil/a v minulých 4 týdnech přípravkem sorivudin, brivudin nebo podobnou třídou protivirových léků.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Teysuno se porad'te se svým lékařem, pokud máte:

- poruchy krve
- onemocnění ledvin
- problémy s žaludkem anebo střevy, jako je bolest, průjem, zvracení a dehydratace

- oční potíže, jako je “suché oko“ nebo zvýšené slzení
- infekci jater virem hepatitidy B v současnosti nebo jste ji měl(a) v minulosti, jelikož je možné, že lékař si bude přát sledovat Váš stav podrobněji.

Děti a dospívající

Léčba přípravkem Teysuno se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a Teysuno

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Musíte být obzvláště opatrní, pokud užíváte cokoli z následujícího:

- jiné léky založené na fluoropyrimidinech, jako je antimykotikum flucytosin. Přípravek Teysuno není možné nahradit jinými ústy užívanými fluoropyrimidinovými přípravky.
- antivirové přípravky, jako je brivudin nebo sorivudin,
- inhibitory enzymu CYP2A6, který aktivuje přípravek Teysuno, jako je tranlycypromin a methoxsalen,
- kyselina listová (často používaná při chemoterapii methotrexátem),
- léky k ředění krve: kumarinové antikogulační léky, jako je warfarin,
- léky k léčbě křečí nebo třesu, jako je fenytoin,
- léky, které léčí dnu, jako je allopurinol.

Přípravek Teysuno s jídlem a pitím

Přípravek Teysuno by se má užívat alespoň jednu hodinu před nebo jednu hodinu po jídle.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Nesmíte užívat přípravek Teysuno, pokud jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla těhotná být.

Během až 6měsíců po léčbě přípravkem Teysuno musíte používat antikoncepci. Pokud během této doby otěhotníte, musíte to říct svému lékaři.

Pokud užíváte přípravek Teysuno, nesmíte kojit.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Dávejte pozor při řízení a obsluze strojů, protože přípravek Teysuno může způsobit únavu, nevolnost nebo rozmazané vidění. Máte-li jakékoli pochyby, zeptejte se svého lékaře.

Přípravek Teysuno obsahuje

laktózu (jeden typ cukru). Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Teysuno užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Lékař vám řekne, jakou dávku musíte užít, kdy ji máte užít a jak dlouho ji máte užívat. Vaše dávka přípravku Teysuno bude určena lékařem na základě vaší výšky a hmotnosti. Lékař může snížit dávku, pokud máte nežádoucí účinky, které jsou příliš závažné.

Tobolky přípravku Teysuno se mají polknout minimálně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapít vodou. Přípravek Teysuno musí být užíván dvakrát denně (ráno a večer).

Tobolky přípravku Teysuno se obvykle užívají po dobu 21 dnů s následnou 7denní přestávkou (kdy se neužívají žádné tobolky). Toto 28denní období je jeden léčebný cyklus. Cykly se opakují.

Přípravek Teysuno se bude podávat s dalším protinádorovým lékem, který se nazývá cisplatina. Podávání cisplatiny se ukončí po 6 léčebných cyklech. Podávání přípravku Teysuno může pokračovat po ukončení podávání cisplatiny.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Teysuno, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tobolek než jste měl(a), vyhledejte okamžitě svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Teysuno

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Namísto toho pokračujte v pravidelném dávkovacím plánu a poraďte se se svým lékařem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Teysuno

Neexistují žádné nežádoucí účinky způsobené ukončením léčby přípravkem Teysuno. V případě, že užíváte léky na ředění krve nebo léky proti křečím, může ukončení užívání přípravku Teysuno vyžadovat, aby lékař upravil dávku těchto léčivých přípravků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Teysuno nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když jsou některé příznaky snadno identifikovatelné jako nežádoucí účinky samotnými pacienty, je nutný krevní test pro identifikaci některých dalších příznaků. Váš lékař to s vámi prodiskutuje a vysvětlí vám možná rizika a přínos léčby.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 uživatele z 10) zahrnují:

- **Průjem, nevolnost, zvracení, zácpa**
 - Pokud se u vás vyskytne průjem častěji než 4krát denně nebo uprostřed noci nebo pokud se u vás vyskytují bolesti v ústech doprovázené průjmem, přerušete **užívání přípravku Teysuno a okamžitě vyhledejte svého lékaře.**
 - Pokud se u vás vyskytne průjem, vyhýbejte se potravě s vysokým obsahem vlákniny, tuku a koření.
 - Užívejte dostatečné množství tekutin mezi jídly, abyste nahradili ztrátu tekutin a zabránili dehydrataci, nízkému krevnímu objemu a nerovnováze solí nebo chemikálií v krvi.
 - Pokud se u vás vyskytne nevolnost a vyzvracíte dávku léku, nezapomeňte o tom informovat svého lékaře. Nenahrazujte dávku, která byla vyzvracena.
 - Pokud zvracíte častěji než dvakrát za 24 hodin, přerušete **užívání přípravku Teysuno a okamžitě vyhledejte svého lékaře.**
 - K zvládnutí nevolnosti a zvracení pomáhá:
 - Pokud pociťujete nevolnost, lehněte si nebo zhluboka dýchejte.
 - Vyhýbejte se těsnému oděvu.
- **Nízký počet červených krvinek** vedoucí k anemii:
 - Můžete trpět příznaky, jako jsou studené ruce a nohy, bledost, závrať, únava a dušnost.
 - Pokud se u vás vyskytne kterýkoliv z výše uvedených příznaků, nepracujte příliš tvrdě a zajistěte dostatek spánku a klidu.
- **Nízký počet bílých krvinek** vedoucí ke zvýšenému riziku závažných místních (např. ústní, plicní, močové) nebo krevních infekcí.
 - Můžete trpět příznaky jako je teplota, třesavka, kašel a bolest v krku.
 - Pokud máte teplotu 38,5°C nebo vyšší, **přestaňte užívat přípravek Teysuno a vyhledejte okamžitě svého lékaře.**
 - Chcete-li předejít infekci, nechoďte do míst plných lidí, vykloukejte si při návratu domů a omyjte si ruce před jídlem a před a po použití toalety.

- **Nízký počet destiček** vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení:
 - Pokud trpíte krvácením z kůže, úst (způsobené čištěním zubů), nosu, dýchacího ústrojí, žaludku, střev, atd., přerušete užívání přípravku Teysuno a vyhledejte okamžitě svého lékaře.
 - Chcete-li zabránit krvácení, vyhýbejte se těžké práci nebo náročným sportům, aby se předešlo poranění a modřinám. Noste volné oblečení, abyste chránil(a) kůži. Čistěte si zuby a smrkejte opatrně.
- **Ztráta chuti k jídlu (anorexie)** může vést ke ztrátě hmotnosti a dehydrataci
 - Pokud nejíte anebo nepijete dostatek vody, může u vás dojít ke vzniku dehydratace.
 - Pokud jste dehydratován/a, mohou se u vás vyskytnout příznaky, jako je sucho v ústech, slabost, suchá kůže, závrať a křeče.
 - Pokuste se jíst často malá množství jídla. Vyhýbejte se tučným a silně aromatickým potravinám. I když nemáte pocit hladu, jezte tolik, kolik je třeba, abyste si udrželi dobrou výživu.
 - Pokud se cítíte unaven(á) a máte teplotu spolu se ztrátou chuti k jídlu, vyhledejte okamžitě svého lékaře.
- **Nervové poruchy:** můžete mít necitlivost, brnění, bolesti, abnormální pocity, svalovou slabost, třes nebo potíže s pohybem.
- **Slabost a únava:** které mohou být nežádoucím účinkem způsobeným jinými léky.

Další časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů ze 100) zahrnují:

- **Nervové:** bolesti hlavy, závratě, ospalost, změny chuti.
- **Oční:** oční potíže, zvýšené nebo snížené slzení, problémy se zrakem, závažné onemocnění s výskytem vřídka v oku, oděnění vrchní „vrstvy“ oka (eroze rohovky).
- **Uši:** potíže se sluchem.
- **Krevní cévy:** vysoký nebo nízký krevní tlak, krevní sraženiny v dolních končetinách a plicích.
- **Plíce a horní cesty dýchací:** dušnost, kašel.
- **Trávicí trakt a ústa:** sucho v ústech, bolesti v ústech, hrdle a jícnu, škytavka, bolesti břicha, porucha trávení, zánět žaludku nebo střev, perforace žaludku, tenkého střeva a tlustého střeva.
- **Játra:** zažloutnutí očí a kůže, změny v krevních testech, které ukazují, jak fungují játra.
- **Kůže:** vypadávání vlasů, svědění, vyrážka (nebo zánět kůže, kožní reakce), suchá kůže, reakce na rukou a nohou (bolesti, otok a zarudnutí rukou anebo nohou), pigmentovaná místa na kůži.
- **Ledviny:** snížení množství moči, změny krevních testů, které ukazují funkci ledvin, porucha funkce a selhání ledvin.
- **Další:** třesavka, zvýšení hmotnosti, otok specifických oblastí a bolesti svalů a kostí.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů z 1000) zahrnují:

- **Mentální:** vidění a slyšení věcí, které neexistují, změny osobnosti, neschopnost sedět v klidu, zmatenost, pocit nervozity, deprese, poruchy sexuální funkce.
- **Nervové:** poruchy hlasu, neschopnost mluvit a rozumět slovům, problémy s pamětí, nestabilní chůze, potíže s rovnováhou, jednostranná tělesná slabost, ospalost, zánět nervů, porucha čichu, mozková dysfunkce, omdlávání, ztráta vědomí, mrtvice, křeče.
- **Oční:** svědění a zarudnutí očí, alergické reakce v očích, pokles horního víčka.
- **Uši:** závrať, ucpání uší, potíže s ušima.
- **Srdce:** nepravidelná a zrychlená srdeční akce, bolesti na hrudi, hromadění tekutiny kolem srdce, srdeční záchvat, srdeční selhání.
- **Krevní cévy:** zánět žil, návaly horka.
- **Plíce a horní cesty dýchací:** výtok z nosu, poruchy hlasu, ucpání nosu, zarudnutí hrdla, senná rýma.

- **Trávicí trakt a ústa:** tekutina v břiše, návrat obsahu žaludku do jícnu, zvýšená sekrece slin, nadměrné říhání, zánět rtu, žaludeční a střevní obtíže, bolesti úst, abnormální kontrakce svalů jícnu, blokování žaludku a střev, vředy žaludku, zmnožení vaziva za pobřišnicí, snadné praskání a lámání zubů, potíže s polykáním, poruchy slinných žláz, hemoroidy.
- **Kůže:** ztráta barvy kůže, olupování kůže, nadměrný růst chlupů na těle, sesychání nehtů, nadměrné pocení.
- **Obecné:** zhoršování celkového stavu, zvýšení hmotnosti, zarudnutí a otok místa injekce, nádorová bolest a krvácení, mnohočetné orgánové selhání.
- Změny krevních testů: zvýšená hladina cukru v krvi, vysoká hladina tuků v krvi, změny času srážení krve, zvýšené počty krevních buněk, snížené nebo zvýšené hladiny proteinů.
- **Další:** časté močení, krev v moči, bolesti krku, bolesti zad, bolesti prsou, svalové stažení nebo křeče, otok kloubů, potíže s končetinami, svalová slabost, zánět a bolest kloubů.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů z 10000) a velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 uživatele z 10000) zahrnují:

- akutní selhání jater
- infekce slinivky břišní
- rozpad svalovů
- ztráta čichu
- alergie na slunce
- rozsáhlé srážení krve a krvácení
- onemocnění postihující bílou hmotu mozku
- těžké onemocnění se vznikem puchýřů na kůži, v ústech a genitálu
- opětovné objevení (reaktivace) infekce hepatitidou B, pokud jste měl(a) hepatitidu B (infekci jater) v minulosti.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, přestaňte přípravek Teysuno užívat a sdělte to okamžitě svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Teysuno uchovávat

- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce kartonu a blistru za „EXP.“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Teysuno obsahuje

- Léčivými látkami jsou tegafurum, gimeracilum a oteracilum.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 20 mg, gimeracilum 5,8 mg a oteracilum 15,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

- Pomocnými látkami jsou:

Obsah tobolky: monohydrát laktosy, magnesium-stearát.

Obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), natrium-laryl-sulfát, mastek.

Potiskový inkoust: červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), indigokarmín (E132), karnaubský vosk, bílý šelak, glycerol-monooleát.

Jak přípravek Teysuno vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky mají bílé tělo a bílé víčko s potiskem "TC442" šedou barvou. Dodávají se v blistrech obsahující každý 14 tobolek.

Jedno balení obsahuje 42 tobolek nebo 84 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nizozemsko

Výrobce

Nordic Pharma
Tolweg 15
3741 LM Baarn
Nizozemsko

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

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park
Hay-on-Wye, Hereford
HR3 5PG
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

NORDIC Pharma, s.r.o.

Luxembourg/Luxemburg

Nordic Pharma

Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordic Drugs
Puh/Tel: +358 (0)10 231 1040

info@nordicdrugs.fi

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.