

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 70,2 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Kapslen består af en uigennemsigtig, hvid kapselende og en uigennemsigtig, brun kapselende med "TC448" præget i gråt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Teysuno er indiceret til voksne:

- til behandling af fremskreden ventrikelcancer, når det gives sammen med cisplatin (se pkt. 5.1)
- som monoterapi eller i kombination med oxaliplatin eller irinotecan med eller uden bevacizumab til behandling af patienter med metastatisk colorektal cancer (mCRC), for hvem behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet, der har udviklet sig under adjuverende eller metastatisk behandling

4.2 Dosering og administration

Teysuno bør kun ordineres af kvalificerede læger, der har erfaring med behandling af cancerpatienter med antineoplastiske lægemidler.

Patienter i ambulans behandling bør få udleveret recept på både antiemetika og lægemidler mod diarré.

Patientens BSA skal genberegnes og Teysuno-dosen justeres tilsvarende, hvis der for en patient sker en vægtøgning eller et vægttab på $\geq 10\%$ i forhold til den vægt, der blev anvendt til den foregående beregning af BSA, og ændringen helt tydeligt ikke er relateret til væskeretention.

Dosering

Fremskreden ventrikelcancer, når det gives i kombination med cisplatin

Den anbefalede sædvanlige dosis Teysuno givet i kombination med cisplatin er 25 mg/m² (udtrykt som tegafurindhold) to gange dagligt, morgen og aften, i 21 konsekutive dage efterfulgt af 7 dages pause (1 behandlingsforløb). Behandlingsforløbet gentages hver 4. uge.

De sædvanlige og reducerede doser af Teysuno og cisplatin samt beregninger i forhold til legemsoverflade (BSA) for doser af Teysuno givet i kombination med cisplatin er anført i hhv. tabel 1 og 2.

Den anbefalede dosis cisplatin med dette regimen er 75 mg/m² via intravenøs infusion givet en gang hver 4. uge. Cisplatin bør seponeres efter 6 behandlingsforløb uden ophør af Teysuno. Hvis cisplatin seponeres inden 6 behandlingsforløb, kan behandling med Teysuno alene genoptages, når kriterierne for genoptagelse er opfyldt.

Patienter, der behandles med Teysuno i kombination med cisplatin, bør kontrolleres nøje, og der bør hyppigt foretages laboratorieprøver, inklusive hæmatologi, leverfunktion, nyrefunktion og serumelektrolytter. Behandlingen bør seponeres, hvis der observeres progredierende sygdom eller intolerabel toksicitet.

Der henvises til produktresuméet for cisplatin vedrørende forhydrering inden behandling.

Dosering af Teysuno ved fremskreden ventrikelcancer

Tabel 1: Tilladte sædvanlige doser og dosisreduktioner for Teysuno og/eller cisplatin ved fremskreden ventrikelcancer

Lægemiddel	Sædvanlig dosis (mg/m ²)		Dosisreduktion 1 (mg/m ²)		Dosisreduktion 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
og/eller					
Cisplatin	75	→	60	→	45

^a Udtrykt som tegafurindhold.

Beregninger af Teysuno-doser ved fremskreden ventrikelcancer

Tabel 2: Beregning af sædvanlige og reducerede doser ved fremskreden ventrikelcancer efter legemsoverflade (m²)

Teysuno-dosis	Hver dosis i mg (hver dosering) ^a	Samlet dagsdosis i mg ^a	Antal kapsler for hver dosis (2 doser/dag)	
			15 mg kapsel ^a (brun/hvid)	20 mg kapsel ^a (hvid)
Sædvanlig dosis^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10-2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90-2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70-1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50-1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30-1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Første dosisreduktion^a: til 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88-2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63-1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30-1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Anden dosisreduktion^a: til 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67-2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30-1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Beregn BSA med 2 decimaltal.
^a Udtrykt som tegafurindhold.

Metastatisk colorektal cancer behandlet med monoterapi eller i kombination med oxaliplatin eller

irinotecan, med eller uden bevacizumab, til patienter, for hvem behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom (HFS) eller kardiotoxicitet.

Den foreslåede dosis ved behandling af mCRC som monoterapi er 30 mg/m² b.i.d. på dag 1-14 med en 1 uges pause (± bevacizumab 7,5 mg/kg på dag 1). Ved kombinationsbehandling (med oxaliplatin eller irinotecan) anbefales 25 mg/m² b.i.d. på dag 1-14 efterfulgt af en 1 uges pause.

Teysuno-doser ved metastatisk colorektal cancer

Tabel 3a: Sædvanlig dosis og tilladte dosisreduktioner for monoterapi med Teysuno ved metastatisk colorektal cancer

Lægemiddel	Sædvanlig dosis (mg/m ²)		Dosisreduktion 1 (mg/m ²)		Dosisreduktion 2 (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
^a Udtrykt som tegafurindhold.					

Tabel 3b: Sædvanlig dosis og tilladte dosisreduktioner for kombinationsbehandling med Teysuno ved metastatisk colorektal cancer

Lægemiddel	Sædvanlig dosis (mg/m ²)		Dosisreduktion 1 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,c}
og/eller			
Oxaliplatin ^{b,c,d}	130	→	100 ^c
Irinotecan ^{c,d}	150-225 ^f	→	g
^a Udtrykt som tegafurindhold.			
^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72.			
^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885.			
^d Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscript Submitted 2021</i> .			
^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388.			
^f Selvom den bedste dosering af irinotecan er ukendt og anvendes i kombination med Teysuno inden for intervallet 150-225 mg/m ² , er de mest relevante erfaringer fra dosering af irinotecan inden for intervallet 180-200 mg/m ²			
^g Der kan ikke gives anbefalinger, og dosisreduktion vil være afhængig af startdosen			

Beregninger af Teysuno-doser ved metastatisk colorektal cancer

Tabel 4: Beregninger af sædvanlige doser og reducerede doser efter legemsoverfladeareal (m²) ved metastatisk colorektal cancer

Teysuno-dosis	Hver dosis i mg (hver dosering) ^a	Samlet dagsdosis i mg ^a	Antal kapsler til hver dosis (2 doser/dag)	
			15 mg kapsel ^a (brun/hvid)	20 mg kapsel ^a (hvid)
Sædvanlig dosis ^a : 30 mg/m ²				
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2,10-2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90-2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70-1,89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,50-1,69 m ²	50	100	2	1

BSA = 1,30-1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Første dosisreduktion^a: til 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
Anden dosisreduktion^a: til 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88-2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63-1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30-1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Beregn BSA med 2 decimaltal. ^a Udtrykt som tegafurindhold. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93 # 25 mg/m ² er den sædvanlige dosis ved kombinationsbehandling med oxaliplatin eller irinotecan				

Justering under behandlingen

Generelt

Toksicitet forårsaget af Teysuno bør behandles symptomatisk og/eller ved at afbryde behandlingen eller reducere dosis. Patienter, der tager Teysuno, skal informeres om risiciene og instrueres i at kontakte deres læge øjeblikkeligt, hvis der forekommer moderat eller svær toksicitet.

Udeladte doser på grund af toksicitet erstattes ikke, og hvis en patient kaster op efter indtagelse af en dosis, bør denne dosis ikke erstattes.

Når dosis af Teysuno er blevet nedsat, bør den ikke sættes op igen.

Kriterier for dosisændring af Teysuno

Dosisændring på grund af toksicitet bør foretages ifølge tabel 1, 3, 5, 6 og 7. Der kan i tilfælde af toksicitet maksimalt anvendes to konsekutive dosisreduktioner af hvert lægemiddel, som beskrevet i tabel 1 for fremskreden ventrikelcancer og i tabel 3 for metastatisk colorektal cancer. Hver dosisreduktion resulterer i en reduktion på ca. 20-25 % af dosis.

Der henvises til tabel 2 for oplysninger om det antal Teysuno-kapsler, der skal indgives på hvert dosisniveau ved fremskreden ventrikelcancer.

Der henvises til tabel 4 for oplysninger om det antal Teysuno-kapsler, der skal indgives på hvert dosisniveau ved metastatisk colorektal cancer. Minimumskriterierne for genoptagelse af Teysuno-behandlingen er anført i tabel 8.

Dosisændring af Teysuno på grund af toksicitet, når lægemidlet anvendes i kombination med cisplatin, kan udføres på to måder.

Under et 4-ugers behandlingsforløb

Teysono bør kun gives på dag 1 til 21 i hvert behandlingsforløb. Dvs. at behandlingen ikke bør gives på dag 22 til 28 i et behandlingsforløb. De dage i et behandlingsforløb, hvor lægemidlet ikke gives på grund af toksicitet, bør ikke erstattes.

Under et behandlingsforløb skal der foretages dosisjustering for hvert enkelt lægemiddel, der anses som kausalt relateret til toksiciteten, hvis en sådan skelnen er mulig. Hvis begge lægemidler anses for at forårsage toksiciteten, eller det ikke er muligt at skelne mellem dem, skal der foretages dosisreduktion af begge i henhold til den anbefalede dosisreduktionsplan.

Ved indledning af efterfølgende behandlingsforløb

Hvis det er nødvendigt at udsætte behandling med enten Teysuno eller cisplatin, bør behandling udsættes for begge lægemidler, indtil kravene for at genindlede behandling for begge stoffer er opfyldt, medmindre et af lægemidlerne er blevet permanent seponeret.

Dosisændring af Teysuno på grund af generelle bivirkninger undtagen hæmatologiske og renale toksiciteter.

Tabel 5: Dosisreduktionsplan for generelle, behandlingsrelaterede toksiciteter forårsaget af Teysuno, undtagen hæmatologiske og renale toksiciteter

Grad af toksicitet^a	Dosisændringer af Teysuno i et 21-dages behandlingsforløb	Dosisjustering af Teysuno for næste dosis/i næste behandlingsforløb
Grad 1		
Enhver forekomst	Fortsæt behandlingen på samme dosisniveau	Ingen
Grad 2^{b,c}		
Enhver forekomst	Indstil behandlingen indtil grad 0 eller 1	Ingen
Grad 3 eller højere^c		
Første forekomst	Indstil behandlingen indtil grad 0 eller 1	Reducer med 1 dosisniveau i forhold til foregående niveau
Anden forekomst	Indstil behandlingen indtil grad 0 eller 1	Reducer med 1 dosisniveau i forhold til foregående niveau
Tredje forekomst	Seponer behandlingen	Seponer behandlingen
^a I henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) i Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0. ^b Ved kvalme og/eller opkastning af grad 2 skal den antiemetiske behandling optimeres inden pausen i behandling med Teysuno. ^c Ifølge den behandlende læges skøn kan patienter fortsætte behandlingen uden dosisnedsættelse eller -afbrydelse på grund af bivirkninger (uanset grad), der efter al sandsynlighed ikke bliver alvorlige eller livstruende (f.eks. alopeci, ændret seksualfunktion og tør hud).		

Dosisændringer på grund af renale toksiciteter

Creatinin-clearance (CrCl) skal bestemmes for hvert behandlingsforløb ved starten af behandlingen på dag 1.

Tabel 6: Dosisændring af Teysuno og cisplatin i henhold til creatinin-clearance ved starten på et behandlingsforløb

Creatinin-clearance	Dosisændring af Teysuno ved starten på et behandlingsforløb	Dosisændring af cisplatin ved starten på et behandlingsforløb
≥50 ml/min.	Ingen dosisændring	Ingen dosisændring
30-49 ml/min.	Påbegynd behandling ved en dosis, der er nedsat med ét niveau	Påbegynd cisplatinbehandling ved en 50 % lavere dosis end det foregående behandlingsforløb

<30 ml/min ^a	Indstil behandlingen, indtil kriterierne for genoptagelse (≥ 30 ml/min.) er opfyldt og genindled dernæst behandlingen ved en dosis, der er nedsat med ét niveau	Indstil cisplatinbehandlingen, indtil kriterierne for genoptagelse (≥ 30 ml/min.) er opfyldt og genindled dernæst behandlingen ved en 50 % lavere dosis end det foregående behandlingsforløb
^a Behandling af patienter med CrCl <30 ml/min anbefales ikke, medmindre fordelene ved Teysunobehandlingen klart opvejer risiciene. Der henvises til <i>Dosisændringer for særlige populationer / Nedsat nyrefunktion</i> for vejledning.		

Dosisændringer på grund af hæmatologiske toksiciteter

Tabel 7: Hæmatologiske toksiciteter ved hvilke Teysuno-behandlingen skal pauseres

Enheder	Neutrofile	Trombocytter	Hæmoglobin	Dosisændring af Teysuno
IU	< 0,5 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Indstil behandlingen, indtil kriterierne for genoptagelse er opfyldt (se tabel 8) og genindled dernæst behandlingen ved en dosis, der er nedsat med ét niveau.

Kriterier for genoptagelse af Teysuno-behandling

Tabel 8: Minimumskriterier for genoptagelse af Teysuno-behandling efter pausering på grund af toksicitet

Ikke-hæmatologisk	Hæmatologisk
Baseline eller grad 1	Trombocytal ≥ 100 x 10 ⁹ /l
Beregnet creatinin-clearance ≥ 30 ml/min ^a	Neutrofile $\geq 1,5$ x 10 ⁹ /l
	Hæmoglobin $\geq 6,2$ mmol/l
CrCl skal beregnes ved starten af hvert behandlingsforløb, inden behandling med Teysuno indledes på dag 1.	
^a Behandling af patienter med CrCl <30 ml/min anbefales ikke, medmindre fordelene ved Teysunobehandlingen klart opvejer risiciene. Der henvises til <i>Dosisændringer for særlige populationer / Nedsat nyrefunktion</i> for vejledning.	

Dosisændringer for særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

- Let nedsat nyrefunktion (CrCl 51-80 ml/min.)

Der anbefales ingen justering af den sædvanlige dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

- Moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-50 ml/min.)

Den anbefalede, sædvanlige dosis hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion er 20 mg/m² to gange dagligt (udtrykt som tegafurindhold) (se pkt. 4.8 og 5.2).

- Svært nedsat nyrefunktion (CrCl under 30 ml/min.)

Selvom der kan forventes stort set samme daglige eksponering for fluoruracil (5-FU) hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ved en dosis på 20 mg/m² én gang dagligt

sammenlignet med 30 mg/m² to gange dagligt hos patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.2), så anbefales administration af Teysuno ikke pga. en mulig højere forekomst af bivirkninger i blod- og lymfesystem, medmindre fordelene klart opvejer risiciene (se pkt 4.4 og 4.8).

Der findes ingen tilgængelig data vedrørende administration af Teysuno til patienter med terminal, dialysekrævende nyreinsufficiens (se pkt. 4.3).

Ældre

Der anbefales ingen justering af den sædvanlige dosis hos patienter ≥ 70 år for begge indikationer (se pkt. 4.8).

Til ældre, mere udsatte patienter med metastatisk colorektal cancer, **hvor behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiotoxicitet**, er den anbefalede dosis 20 mg/m² (udtrykt som tegafurindhold) to gange dagligt morgen og aften i 14 konsekutive dage efterfulgt af 7 dages pause i kombination med en reduceret oxaliplatin-dosis (100 mg/m² på dag 1 i en 3-ugers cyklus).

Nedsat leverfunktion

Der anbefales ingen justering af den sædvanlige dosis hos patienter med nedsat leverfunktion for begge indikationer (se pkt. 5.2).

Etnicitet

Der anbefales ingen justering af den sædvanlige dosis hos patienter af asiatisk oprindelse for begge indikationer (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Teyunos sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Derfor bør Teysuno ikke indgives til børn eller unge under 18 år.

Administration

Kapslerne skal indtages gennem munden med vand mindst 1 time inden eller 1 time efter et måltid (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer (tegafur, gimeracil og oteracil) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Tidligere alvorlige og uventede reaktioner over for fluoropyrimidinbehandling i anamnesen.
- Kendt fuldstændig DPD-mangel (dihydropyrimidin-dehydrogenase) (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amning.
- Svær knoglemarvssuppression (svær leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni, se pkt. 4.2, tabel 7).
- Patienter med terminal, dialysekrævende nyreinsufficiens.
- Samtidig indgift af andre fluoropyrimidiner med Teysuno.

- Nylig eller samtidig behandling med brivudin (se pkt. 4.4 og 4.5 for interaktioner mellem lægemidler).
- Kontraindikationer for cisplatin, oxaliplatin, irinotecan og bevacizumab. Der henvises til de tilsvarende produktresuméer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dosisbegrænsende toksiciteter inkluderer diarré og dehydrering. De fleste bivirkninger er reversible og kan behandles symptomatisk, med afbrydelse af dosis og med dosisreduktion.

Knoglemarvssuppression

Behandlingsrelateret knoglemarvssuppression, inklusive neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi og pancytopeni, er indberettet for patienter, der er blevet behandlet med Teysuno i kombination med cisplatin. Patienter med lave leukocytter skal kontrolleres nøje for infektion og risiko for andre komplikationer ved neutropeni og behandles på medicinsk indikation (f.eks. med antibiotika, granulocyt-koloni-stimulerende faktor [G-CSF]). Patienter med lave trombocytter har øget risiko for blødning og skal kontrolleres nøje. Dosis bør ændres som anbefalet i pkt. 4.2.

Reaktivering af hepatitis B

Administration af Teysuno til smittebærere af hepatitis B-virus, HBe-antigen-negative og HBe-antistof-positive patienter eller HBs-antigen-negative og HBs-antistof-positive patienter kan medføre reaktivering af hepatitis B.

Patienterne skal testes for HBV-infektion, inden behandling med Teysuno initieres. Eksperter inden for leversygdom og behandling af hepatitis B bør konsulteres, inden behandlingen initieres hos patienter med en positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom), og for patienter, der testes positive for HBV-infektion under behandlingen. Smittebærere af HBV, der har behov for behandling med Teysuno, skal monitoreres nøje for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen, og opfølgende kontrol med leverfunktionstest eller virusmarkører anbefales.

Diarré

Patienter med diarré bør kontrolleres nøje og gives væske og elektrolyterstatning ved dehydrering. Profylaktisk behandling af diarré bør indgives som angivet. Almindelige midler mod diarré (f.eks. loperamid) og i.v. væske/elektrolytter bør indledes tidligt ved udvikling af diarré. Pausering/justering af dosis bør iværksættes ved forekomst af diarré grad 2 eller værre, hvis symptomerne persisterer på trods af adækvat behandling.

Dehydrering

Dehydrering og eventuelt associerede elektrolytforstyrrelser bør forebygges eller korrigeres ved start. Patienter med anoreksi, asteni, kvalme, opkastning, diarré, stomatitis og gastrointestinal obstruktion bør kontrolleres nøje for tegn på dehydrering. Dehydrering skal behandles aggressivt med rehydrering og andre passende foranstaltninger. Ved forekomst af dehydrering af grad 2 eller værre, skal behandlingen straks indstilles og dehydreringen korrigeres. Behandlingen må ikke genoptages, før dehydreringen og underliggende årsager er rettet eller tilstrækkeligt kontrolleret. Dosisændringer skal foretages efter behov og efter de opstillede kriterier og i forhold til den/de udløsende årsager til bivirkninger (se pkt. 4.2).

Nyretoksicitet

Behandling med Teysuno i kombination med cisplatin kan være associeret med et midlertidigt fald i den glomerulære filtrationshastighed, primært forårsaget af prerenale faktorer (f.eks. dehydrering, elektrolytforstyrrelse osv.). Svære renale bivirkninger svarende til grad 3 eller værre, såsom forhøjet creatinin i blodet, nedsat creatinin-clearance, toksisk nefropati og akut nyresvigt er alle rapporteret hos

patienter i behandling med Teysuno i kombination med cisplatin (se pkt. 4.8). Nyreparametre (f.eks. serum-creatinin, CrCl) bør kontrolleres ofte for at registrere tidlige ændringer i nyrefunktionen under behandlingen. Hvis der observeres nedsat glomerulær filtrationshastighed, bør Teysuno- og/eller cisplatinindosis justeres i henhold til tabel 6, og der bør initieres alle nødvendige støttende foranstaltninger (se pkt. 4.2).

Dehydrering og diarré kan øge risikoen for nyretoksicitet på grund af cisplatin. Forhydrering (forceret diurese) bør iværksættes ifølge produktresumeeet til cisplatin for at mindske risikoen for nyretoksicitet i forbindelse med cisplatinbehandling.

Gimeracil øger eksponeringen af 5-fluorouracil (5-FU) ved at hæmme DPD, det primære enzym ved metabolisering af 5-FU. Gimeracil udskilles primært via nyrerne (se pkt. 5.2). Hos patienter med nedsat nyrefunktion er den renale udskillelse af gimeracil derfor nedsat, og eksponeringen for 5-FU er øget. Der kan forventes en stigning af behandlingsrelaterede toksiciteter med øget eksponering for 5-FU (se pkt. 5.2).

Svært nedsat nyrefunktion

Behandling med Teysuno anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion pga. en mulig højere forekomst af bivirkninger i blod- og lymfesystemet og risiko for uventet højere eksponering for 5-FU som følge af fluktuationer i nyrefunktionen hos disse patienter, medmindre fordelene klart opvejer risiciene (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Toksicitet i øjnene

De mest almindelige, behandlingsrelaterede øjensygdomme blandt patienter i forsøg i Europa/USA, der blev behandlet med Teysuno i kombination med cisplatin, var tårevejslidelser (8,8 %), inklusive tåresekretion, tørre øjne og erhvervet dacryostenosis (se pkt. 4.8).

De fleste øjenreaktioner vil forsvinde eller blive forbedret ved pausering af lægemidlet og korrekt behandling (instillation af kunstige tårer, antibiotiske øjendråber, implantation af glas- eller siliconerør i tårepunkterne eller -kanalerne og/eller brug af briller i stedet for kontaktlinser). Det skal tilstræbes at sikre tidlig detektion af øjenreaktioner, inklusive en tidlig oftalmologisk undersøgelse i tilfælde af persistierende eller synsnedsættende øjensymptomer, såsom tåresekretion eller symptomer i cornea.

Der henvises til produktresumeeet til cisplatin vedrørende øjenlidelser, der er observeret med cisplatinbehandling.

Coumarin-derivativt antikoagulant

Patienter som er i behandling med peroral antikoagulant behandling med coumarin (eller coumarin-derivat), skal have effekten af antikoagulant behandlingen (INR-værdi [International Normalized Ratio] for protrombintid [PT]) nøje kontrolleret og antikoagulant-dosis justeret tilsvarende (se pkt. 4.5). Brug af coumarin-derivativt antikoagulantia hos patienter i behandling med Teysuno er i kliniske forsøg blevet associeret med forhøjet INR og gastrointestinal blødning, blødningstendens, hæmaturi og anæmi.

Brivudin

Brivudin må ikke administreres samtidig med Teysuno. Der er rapporteret dødelige tilfælde som følge af lægemiddelinteraktion med capecitabin. Der skal være en periode på mindst 4 uger mellem endt behandling med brivudin og initiering af behandling med Teysuno. Behandling med brivudin kan initieres 24 timer efter sidste dosis af Teysuno (se pkt. 4.3 og 4.5). I tilfælde af utilsigtet administration af brivudin til patienter, der behandles med Teysuno, bør der tages effektive foranstaltninger for at reducere toksiciteten af Teysuno. Øjeblikkelig hospitalsindlæggelse anbefales. Alle foranstaltninger bør indledes for at forebygge systemiske infektioner og dehydrering.

DPD-inducere

Hvis en DPD-inducer skal indgives samtidigt med Teysuno, vil eksponeringen for 5-FU eventuelt ikke

nå det effektive niveau. Siden man imidlertid ikke i øjeblikket har kendskab til nogen DPD-inducere, kan interaktionen mellem en DPD-inducer og Teysuno ikke evalueres.

Mangel på dihydropyrimidindehydrogenase (DPD):

DPD-aktivitet er hastighedsbegrænsende i katabolismen af 5-fluoruracil (se pkt. 5.2). Patienter med DPD-mangel har derfor øget risiko for fluoropyrimidinrelateret toksicitet herunder f.eks. stomatitis, diarré, slimhindeinflammation, neutropeni og neurotoksicitet.

DPD-mangelrelateret toksicitet forekommer sædvanligvis under den første behandlingscyklus eller efter øgning af dosis.

Fuldstændig DPD-mangel

Fuldstændig DPD-mangel er sjælden (0,01-0,5 % af kaukasiere). Patienter med fuldstændig DPD-mangel har høj risiko for livstruende eller letal toksicitet og må ikke behandles med Teysuno (se pkt. 4.3).

Delvis DPD-mangel

Det skønnes, at delvis DPD-mangel rammer 3-9 % af den kaukasiske population. Patienter med delvis DPD-mangel har øget risiko for svær og potentielt livstruende toksicitet. En reduceret startdosis skal overvejes for at begrænse denne toksicitet. DPD-mangel skal betragtes som en parameter, der skal tages højde for sammen med andre rutineforholdsregler for dosisreduktion. Initial dosisreduktion kan påvirke behandlingens effekt. Ved fravær af alvorlig toksicitet kan efterfølgende doser øges med omhyggelig overvågning.

Testning for DPD-mangel

Fænotype- og/eller genotypetestning før initiering af behandling med Teysuno anbefales trods usikkerheder vedrørende optimale testningsmetoder før behandling. Der skal tages hensyn til relevante kliniske retningslinjer.

Hvis ikke det er udført tidligere, anbefales testning af patienter, for hvem et skift til Teysuno fra et andet fluoropyrimidin overvejes på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet, for at finde ud af, om en DPD-fænotype og/eller -genotype kan have spillet en rolle i udviklingen af toksicitet efter behandling med et andet fluoropyrimidin.

Genotypisk karakterisering af DPD-mangel

Testning før behandling for sjældne mutationer af DPYD-genet kan identificere patienter med DPD-mangel.

De fire DPYD-varianter c.1905+1G>A [også kendt som DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 kan forårsage komplet fravær eller reduktion af DPD-enzymaktivitet. Andre sjældne varianter kan også forbindes med en øget risiko for svær eller livstruende toksicitet.

Visse homozygot- og kombinerede heterozygotmutationer i DPYD-genlocus (f.eks. kombinationer af de fire varianter med mindst en allel af c.1905+1G>A eller c.1679T>G) vides at forårsage fuldstændigt eller næsten fuldstændigt fravær af DPD-enzymaktivitet.

Patienter med visse DPYD-heterozygotvarianter (herunder c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3-varianter) har øget risiko for svær toksicitet ved behandling med fluoropyrimidiner.

Frekvensen af heterozygot c.1905+1G>A genotype i DPYD-genet hos kaukasiske patienter er omkring 1 %, 1,1 % for c.2846A>T, 2,6-6,3 % for c.1236G>A/HapB3-varianter og 0,07 til 0,1 % for c.1679T>G.

Data om frekvensen af de fire DPYD-varianter hos andre populationer end kaukasiere er begrænset. På nuværende tidspunkt betragtes de fire DPYD-varianter (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) som praktisk talt fraværende hos populationer af afrikansk (-amerikansk) eller

asiatisk oprindelse.

Fænotypisk karakterisering af DPD-mangel

Ved fænotypisk karakterisering af DPD-mangel anbefales måling af præterapeutiske blodniveauer af det endogene DPD-substrat uracil (U) i plasma. Forhøjede uracilkoncentrationer før behandling forbindes med en øget risiko for toksicitet. Trods usikkerheder om uraciltærskler, der definerer fuldstændig og delvis DPD-mangel, skal et blodniveau af uracil ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml betragtes som indikativt for delvis DPD-mangel og forbindes med en øget risiko for fluorpyrimidintoksicitet. Et blodniveau af uracil ≥ 150 ng/ml skal betragtes som indikativt for fuldstændig DPD-mangel og forbindes med en risiko for livstruende eller letal fluorpyrimidintoksicitet.

Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

Teysuno er ikke blevet undersøgt hos patienter med ventrikelcancer og MSI. Sammenhængen mellem følsomhed for 5-FU og MSI-status hos patienter med ventrikelcancer er uklar, og sammenhængen mellem Teysuno og MSI ved ventrikelcancer kendes ikke.

Glucose-/galactoseintolerans/malabsorption

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige sygdomme såsom galactoseintolerans, Lapp lactasemangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Andre orale fluoropyrimidiner

Der er ikke udført kliniske forsøg, der sammenligner Teysuno med andre orale 5-FU-forbindelser. Derfor kan Teysuno ikke bruges som erstatning for andre orale 5-FU-produkter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier hos voksne eller børn.

Brivudin

Der er beskrevet en klinisk signifikant interaktion mellem brivudin og fluoropyrimidiner (f.eks. capecitabin, 5-FU, tegafur), som et resultat af brivudins hæmning af dihydropyrimidindehydrogenase. Interaktionen, som medfører øget fluorpyrimidintoksicitet, er potentielt dødelig. Brivudin må derfor ikke administreres samtidig med Teysuno (se pkt. 4.3 og 4.4). Der skal være en periode på mindst 4 uger mellem endt behandling med brivudin og initiering af behandling med Teysuno. Behandling med brivudin kan initieres 24 timer efter sidste dosis af Teysuno.

Andre fluoropyrimidiner

Samtidig indgift af andre fluoropyrimidiner såsom capecitabin, 5-FU, tegafur eller flucytosin kan medføre additiv toksicitet, og er derfor kontraindiceret. Der anbefales en udvaskningsfase på 7 dage mellem indgift af Teysuno og andre fluoropyrimidiner. Den udvaskningsfase, der beskrives i produktresuméerne til andre fluoropyrimidiner, bør følges, hvis Teysuno skal indgives efter andre fluoropyrimidiner.

CYP2A6-hæmmere

Eftersom CYP2A6 er det enzym, der er ansvarligt for omdannelse af tegafur til 5-FU, bør samtidig indgift af en kendt CYP2A6-hæmmer og Teysuno undgås, da Teysunos virkning kan blive nedsat (se pkt. 5.2).

Folinat/folinsyre

Der foreligger ingen data om samtidig brug af folinsyre med Teysuno i kombination med cisplatin. Metabolitter af folinat/folinsyre stabiliserer et tertiært kompleks med thymidylatsyntase og fluorodeoxyuridinmonofosfat (FdUMP), hvilket potentielt kan øge cytotoxiciteten i 5-FU. Det tilrådes at udvise forsigtighed, eftersom folinsyre vides at fremme aktiviteten af 5-FU.

Nitroimidazoler, inklusive metronidazol og misonidazol

Der foreligger ingen data om samtidig brug af nitromidazoler med Teysuno i kombination med cisplatin. Nitromidazoler kan reducere clearance af 5-FU og dermed øge plasmaniveauerne af 5-FU. Det tilrådes at udvise forsigtighed, eftersom samtidig indgift kan øge toksiciteten af Teysuno.

Methotrexat

Der foreligger ingen data om samtidig brug af methotrexat med Teysuno i kombination med cisplatin. Polyglutameret methotrexat hæmmer thymidylatsyntase og dihydrofolatreduktase, hvilket potentielt kan øge cytotoxiciteten af 5-FU. Det tilrådes at udvise forsigtighed, eftersom samtidig indgift kan øge toksiciteten af Teysuno.

Clozapin

Der foreligger ingen data om samtidig brug af clozapin med Teysuno i kombination med cisplatin. Men på grund af mulig additiv farmakodynamisk virkning (myelotoksicitet) tilrådes det at udvise forsigtighed, eftersom samtidig indgift kan øge risikoen for og sværhedsgraden af hæmatologisk toksicitet af Teysuno.

Cimetidin

Der foreligger ingen data om samtidig brug af cimetidin med Teysuno i kombination med cisplatin. Samtidig indgift kan imidlertid reducere clearance og dermed øge plasmaniveauerne af 5-FU. Det tilrådes at udvise forsigtighed, eftersom samtidig indgift kan øge toksiciteten af Teysuno.

Coumarin-deriveret antikoagulant

Aktiviteten af et coumarin-deriveret antikoagulant blev forstærket af Teysuno. Det tilrådes at udvise forsigtighed, eftersom samtidig indgift af Teysuno og coumarin antikoagulantia eller coumarin-derivater kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Phenytoin

Fluoropyrimidiner kan øge plasmakoncentrationen af phenytoin ved samtidig indgift med phenytoin, hvilket forårsager phenytointoksicitet. Der tilrådes hyppig kontrol af phenytoinniveauer i blod/plasma, hvis Teysuno og phenytoin indgives samtidigt. Hvis det er indiceret, bør phenytoindosis justeres ifølge produktresumeeet til phenytoin. Hvis der udvikles phenytointoksicitet, bør der træffes passende foranstaltninger.

Andet

På grundlag af ikke-kliniske data kan allopurinol reducere antitumor aktivitet på grund af supprimering af fosforylering af 5-FU. Derfor bør samtidig indgift med Teysuno undgås.

Mad

Indgift af Teysuno samtidig med et måltid reducerede eksponering for oteracil og gimeracil, med en mere udtalt virkning for oteracil end for gimeracil (se pkt. 5.2). Lægemidlet skal indtages med vand mindst 1 time inden eller 1 time efter et måltid (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning/kontraseption hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder frarådes at blive gravide mens de er i behandling med dette lægemiddel.

Både mandlige og kvindelige patienter skal bruge kontraseptiva under behandling og op til 6 måneder efter endt behandling med Teysuno.

Graviditet

Teysuno er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Der har været indberettet tilfælde af fosteranomalier. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet. Ligesom med andre fluoropyrimidiner forårsagede indgift af Teysuno embryonal letalitet og teratogenicitet hos dyr (se pkt. 5.3). Hvis en patient bliver gravid under behandling med Teysuno, skal behandlingen seponeres, og de potentielle risici for fostret skal forklares. Det skal overvejes at tilbyde genetisk rådgivning.

Amning

Teysuno er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Det vides ikke, om Teysuno eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Der foreligger farmakodynamiske/toksikologiske data om dyr, der viser, at Teysuno eller dets metabolitter udskilles i mælk (der er yderligere oplysninger under pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal stoppes under behandling med Teysuno.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af Teysuno i kombination med cisplatin på human fertilitet. Prækliniske forsøg har påvist, at Teysuno ikke lader til at påvirke fertiliteten hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

Der henvises til produktresuméet til cisplatin vedrørende cisplatin's virkning på fertilitet, graviditet og amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Teysuno påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, eftersom træthed, svimmelhed, tågesyn og kvalme er almindelige bivirkninger af Teysuno i kombination med cisplatin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Den samlede sikkerhedsprofil af Teysuno i kombination med cisplatin er primært baseret på data fra kliniske forsøg med 593 patienter med fremskreden ventrikelcancer, der blev behandlet med dette regime. Derudover er der erfaring efter markedsføring med behandling af over 866.000 asiatiske (hovedsageligt japanske) patienter.

Blandt de 593 patienter, der blev behandlet med Teysuno i kombination med cisplatin, var de mest almindeligt forekommende alvorlige bivirkninger (min. grad 3 med en hyppighed på mindst 10 %) neutropeni, anæmi og træthed.

Tabelinddelt liste over bivirkninger

Følgende betegnelser anvendes til at angive bivirkningerne efterhyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældn ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Hyppigheden af meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger stammer fra 593 patienter, der blev behandlet med Teysuno i kombination med cisplatin i kliniske forsøg. Hyppigheden af medicinsk relevante sjældne og meget sjældne bivirkninger estimeres ud fra kontrol efter markedsføring af 866.000 patienter i Asien (hovedsageligt japanere), der har fået Teysuno-baseret behandling. Hver term er kun præsenteret i dens mest almindeligt forekommende kategori, og bivirkningerne er anført efter faldende sværhedsgrad inden for hver hyppighedsgruppering.

Tabel 9: Bivirkninger indberettet efter faldende sværhedsgrad i hver hyppighedsgruppering

Systemorganklasse ^a	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjældn/meget sjældn
Infektioner og parasitære sygdomme			Neutropen sepsis, septisk shock, sepsis, infektion, lungebetændelse, bakteræmi, luftvejsinfektion, øvre luftvejsinfektion, pyelonephritis acuta, urinvejsinfektion, pharyngitis, nasofaryngitis, rhinitis, tandbetændelse, candidiasis, oral herpes, paronychia, furunculus	Reaktivering af hepatitis B
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)			Tumorbldning, cancersmerter	
Blod og lymfesystem	Neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni	Febril neutropeni, lymfopeni	Pancytopeni, forlænget protrombintid, øget INR (International Normalised Ratio), hypoprotrombinæmi, forkortet protrombintid, granulocytose, leukocytose, eosinofili, lymfocytose, reduceret monocytal, øget monocytal, trombocytæmi	Dissemineret intravaskulær koagulation
Immunsystemet			Overfølsomhed	
Det endokrine system			Binyreblodning	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	Dehydrering, hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypocalcæmi, hypomagnesiæmi, hypoalbuminæmi, hyperkaliæmi	Hyperglykæmi, øget alkalisk phosphatase i blod, øget lactatdehydrogenase i blod, hypofosfatæmi, hypermagnesiæmi, urinsyreigt, hypoproteinæmi, hyperglobulinæmi, hyperlipidæmi, nedsat peroralt indtag	
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Konfusion, rastløshed, personlighedsforstyrrelse, hallucination, depression, angst, nedsat libido, hæmmet seksualdrift	
Nervesystemet	Perifer neuropati	Svimmelhed, hovedpine, dysgeusi	Hjerneblodning, hjerneinfarkt, hjernelidelse, krampeanfald, iskæmisk slagtilfælde, synkope, hemiparese, afasi, ataksi, metabolisk encefalopati, bevidsthedstab, neuritis n. acusticus, nedsat hukommelse, balancesyge, somnolens, tremor, ageusi, parosmi, brændende fornemmelse, myrekryben,	Leukoencefalopati, anosmi
Øjne		Synsforstyrrelse, tårevejslidelser, konjunktivitis, øjensygdom, corneasygdom ^b	Øjenallergi, nedsænkede øjenlåg, erytem af øjenlåg,	
Systemorganklasse^a	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjældn/meget sjældn
Øre og labyrint		Nedsat hørelse, døvhed	Vertigo, tilstoppet øre, ubehag i øret	

Hjerte			Hjertesvigt, akut myokardieinfarkt, perikardial effusion, atrieflimmer, angina pectoris, hjerteflimmer, takykardi, palpitationer,	
Vaskulære sygdomme		Hypotension, dyb venetrombose, hypertension	Trombose i a. iliaca, hypovolæmisk shock, arterietrombose i ekstremitet, trombose, blussen, venetrombose i pelvis, tromboflebitis, flebitis, årebetændelse, ortostatisk hypotension, hæmatom, hyperæmi, hedeture,	
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø, næseblod, hikke, hoste	Lungeemboli, blødning i luftvejene, anstrengelsesdyspnø, smerter i pharynx/larynx, næseflåd, erytem af pharynx, allergisk rhinitis, dysfoni, produktiv hoste, stoppet næse,	Interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	Diarré, opkastning, kvalme, obstipation	Gastrointestinal blødning, stomatitis, mave-tarm-betændelse, flatulens, abdominalsmerter, dysfagi, abdominalt ubehag, dyspepsi, mundtørhed	Gastrointestinal perforation, oesophagitis, gastrointestinal infektion, ileus, gastrointestinal obstruktion, ascites, læbeødem, øsofageal spasme, mavesår, gastroøsofageal reflukssygdom, reflux gastritis, retroperitoneal fibrose, mave-tarm-lidelser, anal blødning, hæmorroider, hypersekretion af sput, kløgning, spytkirtellidelser, cheilitis, aerofagi, opstød, glossalgi, mundsmerter, skøre tænder	Akut pancreatitis terminal ileitis
Lever og galdeveje		Hyperbilirubinæmi, øget alanin aminotransferase, øget aspartat aminotransferase	Unormal leverfunktionstest, øget gamma-glutamyltransferase	Akut leversvigt
Hud og subkutane væv		Palmar-plantar erythrodysestesi syndrom, udslæt, hyperpigmentering af hud, tør hud, pruritus, alopeci	Eksfoliativt udslæt, afskalning af huden, nekrotisk migratorisk erytem, klemmelus, allergisk dermatitis, hudreaktion, dermatitis acneiform, erytem, øget tendens til at få blå mærker, purpura, hyperhidrose, nattesved, negleatrofi, pigmenteringssygdom, misfarvning af huden, hypertrikose,	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, lysfølsomhedsreaktion, neglesygdom
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskuloskeletale smerter	Muskelspasmer, artralgi, smerter i ekstremitet, rygsmerter, nakkesmerter, knoglesmerter, hævede led, ubehag i ekstremitet, muskelstramning, muskelsvækkelse,	Rabdomyolose
Nyrer og urinveje		Nyresvigt, øget blodcreatinin, reduceret glomerulær filtrationshastighed, øget urinstof i blodet	Toksisk nefropati, oliguri, hæmaturi, nedsat nyrefunktion, pollakisuri, øget blodcreatinin, reduceret blodcreatinin,	
Det reproduktive system og mammae			Erektile dysfunktion, ømme bryster, smerter i brystvorter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed, asteni	Vægttab, pyreksi, inflammation af slimhinder, perifert ødem, kulderystelser	Multiorgansvigt, nedsat performance status, smerter, ødem, brystsmerter, thorakalt ubehag, generaliseret ødem, ansigtsødem, lokal hævelse, lokaliseret ødem, vægtøgning, tidlig mæthedfølelse, kuldefølelse, reaktion på injektionsstedet, utilpashed	
Systemorganklasse^a	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden/meget sjælden
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer:			Contusio, medicineringsfejl	

^a Bivirkninger i systemorganklassen for undersøgelse er blevet omfordelt til klinisk passende systemorganklasser, der er relateret til målorganet.

Forskellige, foretrukne MedDRA-termer, der blev anset som klinisk ens, er blevet samlet i en enkelt term.

^b inkl. defekt i corneale epithelium, corneaerosion, cornealæsion, corneaopacitet, corneaperforation, keratitis, keratitis punctata, ulcerativ keratitis, limbal stamcelle-mangel, nedsat visuel skarphed, synsføringelse, sløret syn.

Andre kliniske forsøg med Teysuno i kombination med cisplatin

Selvom forsøg med Teysuno i kombination med cisplatin, der blev udført i Japan, anvendte andre doser og behandlingsregimer end i dette regime, var sikkerhedsprofilen fra disse forsøg den samme, hvor de mest almindelige toksiciteter var hæmatologiske, gastrointestinale, træthed og anoreksi.

Erfaring fra kontrol efter markedsføring hos patienter med ventrikelcancer

Sikkerhedsprofilen af Teysuno i et kontrollforsøg af sikkerheden efter markedsføring i Japan af 4.177 patienter, der blev behandlet med Teysuno for fremskreden ventrikelcancer, var generelt den samme som den, der ses med dette regime og i de japanske registreringsforsøg (dvs. vigtigste toksiciteter var leukocytopeni, anoreksi og kvalme/opkastning).

Teysunos sikkerhed hos patienter med metastatisk colorektal cancer, for hvem behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet

I en undergruppe med 53 mCRC-patienter i et kohortestudie med 200 patienter med forskellige solide tumorer kunne størstedelen af disse mCRC-patienter (92 %), der udviklede kardiotoxicitet under behandling med capecitabin- eller 5-FU-baseret kemoterapi, skifte sikkert til S-1 og fortsætte behandlingen. Tilbagevendende kardiotoxicitet (grad 1) blev observeret hos 8 %. Andre bivirkninger under S-1-behandling i denne undergruppe omfattede hæmatologisk toksicitet grad 3-4 hos 8 % og ikke-hæmatologiske bivirkninger grad 2-4 hos 36 % (neuropati 15 %, infektion 7 %, tromboemboliske bivirkninger 6 %, diarré 4 %, kvalme 2 %, hånd-fod-syndrom 2 %).

I et retrospektivt kohortestudie med 47 mCRC-patienter fra det hollandske colorektal cancer-register (PLCRC) medførte skift til S-1 på grund af capecitabin-induceret hånd-fod-syndrom (n=36) eller kardiotoxicitet (n=10), at hånd-fod-syndromet faldt i sværhedsgrad eller forsvandt helt under behandling med S-1, og at der ikke blev indberettet nogen tilfælde af tilbagevendende kardiotoxicitet hos nogen af de 10 patienter, der skiftede til S-1 på grund af bivirkninger på hjertet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Toksicitet i øjnene

Betingelser for behandlingsrelateret toksicitet i øjnene er blevet kombineret som følger. Den eneste bivirkning af grad 3 eller derover var nedsat visuel akuitet.

- Synsforstyrrelser omfatter bivirkninger i form af tågesyn, diplopi, fotopsi, nedsat visuel akuitet og blindhed
- Tårevejslidelser omfatter bivirkninger i form af øget tåresekretion, tørre øjne og erhvervet dacryostenose
- Øjenlidelser omfatter bivirkninger i form af pruritus i øjnene, okulær hyperæmi, øjenirritation, øjenlidelser og fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene

Neuropati

Der er indberettet central og perifer neuropati hos patienter i behandling med Teysuno i kombination med cisplatin. Termen perifer neuropati omfatter følgende indberettede bivirkninger: perifer sensorisk neuropati, paræstesi, hypæstesi, perifer neuropati, polyneuropati, neurotoksicitet og dysæstesi.

Særlige populationer

Aldre (se pkt. 4.2)

En sammenligning af sikkerheden mellem 71 patienter ≥ 70 år (ældre) og 450 patienter < 70 år, der blev behandlet med Teysuno i kombination med cisplatin i FLAGS forsøget, påviste, at forekomsten af alle bivirkninger af grad 3 eller værre (62 % vs. 52 %), alle alvorlige bivirkninger (30 % vs. 19 %) og frekvensen af udtrædelse før tid på grund af bivirkninger af både Teysuno og cisplatin (21 % vs. 12 %) lod til at være højere blandt patienter ≥ 70 år. En farmakokinetisk analyse af populationen påviste, at eksponering for 5-FU også havde tendens til at stige med alderen, men omfanget af stigningen lå inden for området af individuel variabilitet. Disse ændringer med alderen var relateret til ændringer i nyrefunktionen, målt ved creatinin-clearance (se pkt. 5.2).

Køn

Der var ingen klinisk relevante forskelle i sikkerheden for mænd (N=382) og kvinder (N=139) i FLAGS forsøget.

Patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.2)

En sammenligning af 218 patienter med let nedsat nyrefunktion ved baseline (CrCl 51 til 80 ml/min.) med 297 patienter med normal nyrefunktion ved baseline (CrCl > 80 ml/min.) i behandling med Teysuno i kombination med cisplatin i FLAGS forsøget tydede på, at der ikke var nogen klinisk signifikante forskelle i sikkerheden for patienter med let nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med normal nyrefunktion.

I et studie med patienter med nedsat nyrefunktion var de hyppigst forekommende bivirkninger, der blev rapporteret i alle cykler på tværs af alle kohorter, diarré (57,6 %), kvalme (42,4 %), opkastning (36,4 %), træthed (33,3 %) og anæmi (24,2 %). I dette forsøg blev 7 patienter med moderat nedsat nyrefunktion behandlet med 20 mg/m² Teysuno to gange dagligt, mens 7 patienter med svært nedsat nyrefunktion fik Teysuno 20 mg/m² én gang dagligt. Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksicitet i cyklus 1 hos patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens. Hyppigheden af bivirkninger i blod- og lymfesystem på tværs af alle cykler var 28,6 % og 44,4 % hos patienter med hhv. moderat og svær nyreinsufficiens. Dosis for en patient i kohorten med svær nyreinsufficiens blev reduceret til 13,2 mg/m² én gang dagligt ved start af cyklus 12 pga. en bivirkning (grad 2 diarré) i cyklus 11.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført forsøg med Teysuno alene eller i kombination med cisplatin hos pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den største enkeltdosis, der er blevet taget af Teysuno, var 1400 mg. Denne patient udviklede leukopeni (grad 3). Manifestationer, der er indberettet på akut overdosering, inkluderer kvalme, opkastning, diarré, mucositis, gastrointestinal irritation, blødning, knoglemarvsdepression og respirationssvigt. Medicinsk behandling af overdosering består af individuelt tilpassede terapeutiske og støttende interventioner rettet mod korrektion af tilstedeværende kliniske manifestationer, samt at forebygge deres potentielle komplikationer.

Der er ingen kendt antidot i tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Teysuno er et oralt, anti-cancer lægemiddel med fluoropyrimidin. Det er en fast dosiskombination af tre aktive stoffer: Tegafur – som efter absorption konverteres til anti-cancer stoffet 5-FU, gimeracil – en DPD-hæmmer (dihydropyrimidin-dehydrogenase) som forebygger kroppens degradering af 5-FU, og oteracil – en OPRT-hæmmer (orotat phosphoribosyltransferase), der reducerer aktiviteten af 5-FU i normale gastrointestinale slimhinder. Kombinationen af tegafur, gimeracil og oteracil blev sat til 1:0.4:1 molar ratio som optimalt for at opretholde eksponering for 5-FU og dermed bevare antitumor aktivitet, mens den toksicitet, der alene er associeret med 5-FU, reduceres.

Tegafur er et pro-drug af 5-FU med god oral biotilgængelighed. Efter peroral indgivelse konverteres tegafur gradvist til 5-FU in vivo, hovedsageligt af CYP2A6-enzymaktivitet i leveren. 5-FU metaboliseres af leverenzymet DPD. 5-FU aktiveres inden i cellerne ved fosforylering til dets aktive metabolit, 5-fluoro-deoxyuridine-monophosphate (FdUMP). FdUMP og reduceret folat bindes til thymidylatsyntase, hvilket fører til dannelse af et ternært kompleks, som hæmmer DNA-syntese. Derudover inkorporeres 5-fluorouridine-triphosphate (FUTP) i RNA, hvilket hæmmer RNA-funktioner.

Gimeracil hæmmer metabolismen af 5-FU ved reversibelt og selektivt at hæmme DPD, det primære metaboliske enzym for 5-FU, så højere plasmakoncentrationer af 5-FU kan opnås med indgift af en lavere dosis tegafur.

Efter peroral indgift blev oteracil distribueret ved høje koncentrationer i normalt væv i gastrointestinkanalen, mens betydeligt lavere koncentrationer sås i blod og tumorvæv under dyreforsøg.

Farmakodynamisk virkning

I et dosiseskalierende forsøg til sammenligning af tolerabiliteten af 5-FU ved behandling med Teysuno og tegafur + gimeracil (intet oteracil) kunne 25 mg/m² dosisniveauet ikke opnås uden oteracil på grund af forekomsten af dosisbegrænsende toksiciteter (grad 3 diarré hos 2 patienter og hjerte-/respirationsstop hos 1 patient) i behandlingsarmen med tegafur + gimeracil. Den farmakokinetiske profil af 5-FU var den samme både med og uden oteracil.

Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (C_{maks}) af 5-FU og arealet under koncentration/tid-kurven (AUC) var ca. 3 gange højere efter indgift af Teysuno end efter indgift af tegafur alene, på trods af en 16 gange lavere Teysuno-dosis (50 mg tegafur) i sammenligning med tegafur alene (800 mg), hvilket tilskrives gimeracils hæmning af DPD. Den maksimale plasmakoncentration af uracil blev observeret efter 4 timer, medens plasmakoncentrationerne faldt til baseliniveauet inden for ca. 48 timer efter dosering, hvilket indikerer reversibiliteten af gimeracils hæmning af DPD.

Et forsøg med virkningen af Teysuno på repolarisation af hjertet, der blev udført hos patienter med fremskreden cancer, opfyldte definitionen på et negativt forsøg i henhold til retningslinjerne fra International Conference on Harmonisation (ICH). Der sås intet konsekvent forhold mellem absolutte værdier for QTcF-intervaller eller ændring fra baselineværdier og maksimal plasmakoncentration af Teysuno-komponenter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et fase I-forsøg fastsatte det nuværende regime ved at evaluere kohorter af Teysuno og cisplatin på 30 mg/m² og 60 mg/m² (observerede dosisbegrænsende toksiciteter var træthed, diarré og dehydrering); 25 mg/m² og 60 mg/m² samt 25 mg/m² og 75 mg/m². På trods af at der blev observeret dosisbegrænsende toksiciteter i den sidste kohorte, blev cisplatindosis ikke øget over 75 mg/m².

I fase III FLAGS forsøget var der intet åbenbart forhold mellem AUC for 5-FU (Teysuno/cisplatin-armen) og koncentrationen af 5-FU (5-FU/cisplatin-armen) under behandlingsforløb 1 og effektresultaterne af den samlede overlevelse eller progressionsfri overlevelse.

Der blev udført et fase I-studie for at evaluere farmakokinetikken af de aktive stoffer i Teysuno og deres metabolitter hos cancerpatienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. I dette studie blev antitumoraktivitet målt som bedste samlede tumorrespons. Størstedelen af patienterne (70,4 %) havde "stabil sygdom" som bedste respons (baseret på undersøgerens vurdering ud fra RESIST-kriterier), og 29,6 % af patienterne havde "progressiv sygdom" som bedste samlede respons. Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksicitet i den første behandlingscyklus.

Fremskreden ventrikelcancer

Data fra et multicenter, multinationalt (eksklusive Asien), randomiseret, kontrolleret, åbent, klinisk fase III forsøg (FLAGS) understøtter brug af Teysuno i kombination med cisplatin til behandling af patienter med fremskreden ventrikelcancer. I dette forsøg blev 521 patienter randomiseret til behandling med Teysuno (25 mg/m² peroralt to gange dagligt i 21 dage efterfulgt af en hvileperiode på 7 dage) og cisplatin (75 mg/m² intravenøs infusion en gang hver 4. uge), og 508 patienter blev randomiseret til behandling med 5-FU (1000 mg/m²/døgn som kontinuerlig intravenøs infusion på dag 1 til og med 5, gentaget hver 4. uge) og cisplatin (100 mg/m² som intravenøs infusion på dag 1, gentaget hver 4. uge). Patientkarakteristika er anført i tabel 10.

Tabel 10: Demografi og baseline karakteristika af patienter i FLAGS forsøget

	Teysuno + cisplatin 75 mg/m² (N=521)	5-FU + cisplatin 100 mg/m² (N=508)
Køn, n (%)		
Mænd	382 (73)	347 (68)
Kvinder	139 (27)	161 (32)
Alder, år		
Median (Rangel)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Race,		
Kaukasisk	447 (86)	438 (86)
Sorte eller afrikansk amerikanere	5 (1,0)	7 (1,4)
Asiatisk	4 (0,8)	4 (0,8)
Indianere og inuitter fra Alaska	4 (0,8)	6 (1,2)
Andre	61 (12)	53 (10)
ECOG performance status, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokalisation af primær læsion, n (%)		
Ventriklen		
Overgangen mellem ventrikel og oesophagus	438 (84)	417 (82)
Begge	82 (16)	88 (17)
	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatisk sygdom, n (%)		
≥2 metastatiske steder	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Med hensyn til det primære endpoint overlevelse, var Teysuno i kombination med cisplatin non-inferior sammenlignet med 5-FU i kombination med cisplatin (se tabel 11). På tidspunktet for den primære analyse var den mediane follow-up for overlevelse i det fulde analysesæt 18,3 måneder.

Tabel 11: Overlevelse og progressionsfri overlevelse i FLAGS

Endepunkt Population	Teysuno + cisplatin		5-FU + cisplatin	
	N	Median [95 % KI], måneder	N	Median [95 % KI], måneder KI]
Overlevelse				
Intention to treat	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5] 0,94 [0,82, 1,07]

Fuldt analysesæt	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Progressionsfri overlevelse					
Fuldt analysesæt	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

KI = konfidensinterval, fuldt analysesæt = alle randomiserede, behandlede patienter analyseret som efter tildelt behandling (primær analysepopulation)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Teysuno i alle undergrupper af den pædiatriske population ved gastrisk adenocarcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Metastatisk colorektal cancer efter skift til Teysuno, når fortsat behandling med et andet fluoropyrimidin ikke er mulig på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet.

I et europæisk kohortestudie med 200 patienter, der skiftede fra 5-FU- eller capecitabin-baseret behandling på grund af kardiotoxicitet for at fortsætte med Teysuno-baseret behandling, er der en undergruppe af patienter med metastatisk colorektal cancer (n=53). I denne mCRC-undergruppe kunne størstedelen af patienterne (92 %) skifte sikkert til Teysuno og fortsætte behandlingen uanset behandlingskombinationerne. Tilbagevendende kardiotoxicitet blev observeret hos 8 % (alle grad 1). Med dette skift kunne 100 % af patienterne fuldføre deres planlagte kemoterapi. For CRC-patienterne med metastatisk sygdom var den gennemsnitlige samlede overlevelse i øvrigt 26 måneder (95 % CI, 22-31) og den 5-årige overlevelsesrate 12 %.

I et retrospektivt kohortestudie med 47 patienter med metastatisk colorektal cancer fra det hollandske colorektal cancer-register (PLCRC) med skift til S-1 på grund af capecitabin-induceret hånd-fod-syndrom (n=36) eller kardiotoxicitet (n=10) var gennemsnitstiden fra initiering af behandling med capecitabin til første dokumenterede sygdomsprogression efter initiering af behandling med S-1 414 dage (95 % konfidensinterval, 332-568 dage).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for enkelt- og flerdosis af Teysuno i kombination med cisplatin blev evalueret i tre forsøg. Atten yderligere farmakokinetiske forsøg blev udført med det relevante regime som monoterapi. Alle forsøg blev udført med cancerpatienter.

Absorption

Efter indgift af en enkeltdosis på 50 mg Teysuno (udtrykt som tegafurindhold) hos mennesker (ca. 30 mg/m² baseret på en legemsoverflade på 1,56 til 2,10 m² for den typiske patient, N=14) var den mediane T_{maks} for Teysuno-komponenterne tegafur, gimeracil og oteracil hhv. 0,5, 1,0 og 2,0 timer, den gennemsnitlige ± standardafvigelse (SD) AUC_{0-inf} og C_{maks} var 14595 ± 4340 ng.t/ml og 1762 ± 279 ng/ml for tegafur, 1884 ± 640 ng.t/ml og 452 ± 102 ng/ml for gimeracil, 556 ± 281 ng.t/ml og 112 ± 52 ng/ml for oteracil. Den gennemsnitlige T_{maks} for 5-FU var 2,0 timer, og den gennemsnitlige AUC_{0-inf} og C_{maks} var 842 ± 252 ng.t/ml og 174 ± 58 ng/ml. Niveauer af tegafur, gimeracil, oteracil og 5-FU var kvantificerbare i 10 timer efter dosis. Efter indgift af 30 mg/m² doser opnås steady-state for tegafur, gimeracil og oteracil senest på dag 8.

Efter multiple doser (30 mg/m², udtrykt som tegafurindhold, to gange dagligt i 14 dage, N=10) var den mediane T_{maks} af tegafur, gimeracil og oteracil hhv. 0,8, 1,0 og 2,0 timer, og den tilsvarende gennemsnitlige ± SD AUC_(0-12t) og C_{maks} var 19967 ± 6027 ng.t/ml og 2970 ± 852 ng/ml for tegafur, 1483 ± 527 ng.t/ml og 305 ± 116 ng/ml for gimeracil og 692 ± 529 ng.t/ml og 122 ± 82 ng/ml for oteracil. Den mediane T_{maks} for 5-FU var 2,0 timer, og den gennemsnitlige AUC_(0-12t) og C_{maks} var hhv. 870 ± 405 ng.t/ml og 165 ± 62 ng/ml.

Indgift af Teysuno efter indtagelse af mad resulterede i reduceret AUC_{0-inf} for oteracil på ca. 71 % og gimeracil på ca. 25 % i forhold til fastende indgift. Samtidig indgift af en protonpumpehæmmer (PPI) reducerede madens virkning på den farmakokinetiske profil af oteracil, men ikke med så tilstrækkelig margin at madens virkning helt kan udelukkes. Der var et fald på 15 % i AUC_{0-inf} for 5-FU efter indtagelse af mad kontra i fastende tilstand, og eksponering for tegafur blev ikke ændret af mad (dermed påvist mangel på virkning fra mad).

Gennemsnitlig AUC_{0-inf} og C_{maks} for 5-FU var ca. 3 gange større efter indgift af Teysuno (50 mg udtrykt som tegafurindhold) end efter indgift af tegafur alene (800 mg), mens AUC_{0-inf} og C_{maks} værdier for 5-FU metabolitten α -fluoro- β -alanin (FBAL) var ca. 15 til 22 gange lavere efter indgift af Teysuno end efter indgift af tegafur.

Oteracilkomponenten i Teysuno påvirkede ikke de farmakokinetiske profiler af 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL og uracil. Gimeracilkomponenten påvirkede ikke den farmakokinetiske profil af tegafur.

Fordeling

Oteracil, gimeracil, 5-FU og tegafur var hhv. 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % og 52,3 % proteinbundet. Proteinbinding i humant serum var ikke afhængigt af koncentration over et interval på 0,1 til 1,0 μ g/ml for oteracil, gimeracil og 5-FU og 1,2 til 11,8 μ g/ml for tegafur.

Der foreligger ingen kliniske data om distributionen af Teysunos radiomærkede komponenter. Selvom der ikke foreligger data om intravenøs brug af Teysuno hos mennesker, kan distributionsvolumen groft estimeres ud fra den åbenbare distributionsvolumen og data over urinudskillelse som 16 l/m², 17 l/m² og 23 l/m² for hhv. tegafur, gimeracil og oteracil.

Biotransformation

Den vigtigste metaboliske vej for tegafur er gennem konvertering til 5-FU via CYP2A6 i leveren, hvor gimeracil var stabil i humant leverhomogenat (S9 fraktion) med adenosin 3'-phosphat 5'-phosphosulphate lithiumsalt (PAPS, en kofaktor for sulfotransferase) eller nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADPH). Baseret på resultater af in-vitro forsøg degraderes en del af oteracil ikke-enzymatisk til 5-azauracil (5-AZU) af gastrisk væske og konverteres derefter til cyanurinsyre (CA) i mave-tarm-kanalen. 5-AZU og CA hæmmer ikke OPRT-enzymaktivitet. Kun en lille mængde oteracil metaboliseres i leveren på grund af dets lave permeabilitet.

In-vitro-evaluering med humane levermikrosomer tydede på, at hverken tegafur, gimeracil eller oteracil viste nogen relevant hæmmende virkning på enzymaktiviteten af de cytokrom P450 isoformer, der blev testet (dvs. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4).

In-vitro-evaluering med primære dyrkninger af humane hepatocytter tydede på, at tegafur (0,7-70 μ M), gimeracil (0,2-25 μ M) og oteracil (0,04-4 μ M) kun havde ringe eller ingen virkning på den metaboliske aktivitet af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4/5.

Ved at bruge plasmakoncentrationer af uracil til at vurdere DPD-aktiviteten i kliniske forsøg blev der ikke observeret markerede ændringer i plasmakoncentrationerne af uracil efter indgift af en enkelt dosis 800 mg tegafur, mens plasmakoncentrationerne af uracil øgedes markant efter indgift af en enkelt dosis 50 mg Teysuno (hvilket viser gimeracils hæmning af DPD). Efter indgift af både enkeltdosis (50 mg) og flerdosis (30 mg/m² to gange dagligt) af Teysuno hos mennesker blev maksimale uracilkoncentrationer observeret ca. 4 timer efter dosis, hvilket viser DPD-hæmningen. Den samme hæmning blev set efter enkelt- og flerdosis. Plasmakoncentrationerne af uracil returnerede til baselineniveauer ca. 48 timer efter dosis, hvilket tyder på, at gimeracils hæmning af DPD reverseres.

Elimination

Hos mennesker var den umiddelbare terminale eliminationshalveringstid ($T_{1/2}$) af 5-FU, der blev observeret efter indgift af Teysuno (indeholdende tegafur, et 5-FU pro-drug) længere (ca. 1,6-1,9 timer) end den, der tidligere var indberettet efter intravenøs indgift af 5-FU (10 til 20 minutter). Efter en enkeltdosis Teysuno varierede $T_{1/2}$ -værdier fra 6,7 til 11,3 timer for tegafur, fra 3,1 til 4,1 timer for gimeracil og fra 1,8 til 9,5 timer for oteracil.

Efter en enkeltdosis Teysuno blev ca. 3,8 % til 4,2 % af indgivet tegafur, 65 % til 72 % af indgivet gimeracil og 3,5 % til 3,9 % af indgivet oteracil udskilt uændret i urinen. Blandt metabolitterne blev 9,5 % til 9,7 % af indgivet tegafur udskilt i urinen som 5-FU og ca. 70 % til 77 % som FBAL, hvilket udgør ca. 83 % til 91 % af den indgivne dosis Teysuno (total tegafur + 5-FU + FBAL). Gimeracil påvirkede ikke renal clearance af tegafur, FBAL og 5-FU efter indgift af Teysuno i sammenligning med clearance efter indgift af tegafur alene.

Linearitet/non-linearitet

I et japansk fase I-forsøg, der anvendte 5 dosisgrupper med doser fra 25 til 200 mg/patient, var der en dosisproportional øgning af eksponeringen for tegafur, gimeracil og oteracil. Den øgede eksponering for 5-FU havde tendens til at være større end proportional med øgningen af tegafurdosen.

Farmakokinetik hos specifikke populationer

En farmakokinetisk populationsanalyse af Teysuno-komponenter og -metabolitter vurderede påvirkningen fra forskellige faktorer, inklusive køn, alder, kost, etnicitet (kaukasier vs. asiatisk), nyrefunktion og leverfunktion hos 315 patienter. Nyrefunktion, vist ved creatinin-clearance, var den primære faktor, der påvirkede eksponeringen for gimeracil og eksponeringen for 5-FU. Efterhånden som nyrefunktionen blev nedsat, var der en øgning af steady state-eksponeringen for 5-FU. Denne analyse viste også, at trenden i ændringer af Teysunos farmakokinetik, der blev observeret med stigende alder, var relateret til ændringer i nyrefunktionen, målt ved creatinin-clearance.

Nedsat nyrefunktion

I et fase I-forsøg med Teysuno som monoterapi, der undersøgte farmakokinetikken af komponenter og metabolitter hos patienter med normal og nedsat nyrefunktion, havde patienter med mildt nedsat nyrefunktion (CrCl 51 til 80 ml/min.), der fik samme monoterapidosis på 30 mg/m² to gange dagligt (den maksimale tolererede dosis ved monoterapi) som patienter med normal nyrefunktion (CrCl >80 ml/min) en stigning i den gennemsnitlige 5-FU AUC_{0-inf} i forhold til de normale patienter. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 til 50 ml/min.), som fik en reduceret dosis på 20 mg/m² to gange dagligt, viste ingen signifikant stigning i gennemsnitlig 5-FU AUC_{0-inf} i forhold til den normale gruppe. Stigningen i eksponeringen for 5-FU hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion i dette forsøg sammen med resultaterne af simulation i den farmakokinetiske populationsanalyse tyder på, at en Teysuno-dosis på 25 mg/m² to gange dagligt hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion kunne opnå plasmakoncentrationer af 5-FU, der var den samme som hos patienter med normal nyrefunktion, der fik 30 mg/m² to gange dagligt som monoterapi, og også som hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der fik 20 mg/m² to gange dagligt.

Efter en reduceret dosis Teysuno på 20 mg/m² administreret én gang dagligt til gruppen med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) var enkeltdosis-AUC_{0-inf} og flerdosis-AUC_{0-τ}-værdier for 5-FU ca. dobbelt så høje i gruppen med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med værdierne, der blev observeret i gruppen med normal nyrefunktion, der fik 30 mg/m² to gange dagligt. Derfor forventes den daglige eksponering for 5-FU at være sammenlignelig i disse grupper, da den daglige eksponering hos patienter i gruppen med svært nedsat nyrefunktion er baseret på administration af Teysuno én gang dagligt, mens den daglige eksponering for 5-FU hos patienter med normal nyrefunktion er baseret på administration af Teysuno to gange dagligt. Det skal dog bemærkes, at eksponeringen for 5-FU kan være variabel og uventet højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da den kan påvirkes af fluktuationer i nyrefunktionen hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Der var ingen signifikante forskelle i AUC for 5-FU, tegafur, gimeracil eller oteracil efter indgift af

enten enkelt- eller flerdosis Teysuno 30 mg/m² to gange dagligt hos patienter med mildt, moderat eller svært nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Efter indgift af enkelt-dosis var der et statistisk signifikant fald i 5-FU og gimeracil C_{maks} for gruppen med svært nedsat leverfunktion i forhold til den normale gruppe, men denne forskel kunne ikke observeres efter indgift af multiple doser.

Etniske forskelle

Et fase I-forsøg undersøgte farmakokinetikken af Teysuno som monoterapi hos asiatiske (kinesiske/malaysiske) og kaukasiske (amerikanske) patienter. Konsekvent med den lavere CYP2A6-aktivitet hos asiatiske patienter var tegafur AUC₀₋₁₂ højere og T_{1/2} længere hos den asiatiske gruppe i sammenligning med gruppen af kaukasiske patienter. Gimeracil og uracil AUC₀₋₁₂ værdier var sammenlignelige for de to grupper, hvilket tyder på, at DPD-hæmning var ens hos gruppen af asiatiske og hos gruppen af kaukasiske patienter. Forskellen i eksponering for 5-FU var ikke statistisk signifikant mellem de to grupper. Oteracil AUC₀₋₁₂ hos den asiatiske gruppe var ca. halvdelen af samme hos gruppen af kaukasiske patienter, men denne forskel var ikke statistisk signifikant på grund af dens store individuelle variabilitet.

Forsøg med japanske patienter har tydet på en virkning af CYP2A6*4 polymorfisme på farmakokinetikken af Teysuno. Selvom CYP2A6-varianter er associeret med farmakokinetisk variabilitet af tegafur, er AUC for gimeracil, som er påvirket af nyrefunktionen, den vigtigste determinant i den farmakokinetiske variabilitet af 5-FU. I fase III (FLAGS) forsøget var AUC for tegafur signifikant højere hos patienter med CYP2A6*4 allelen, men der blev ikke fundet nogen signifikant forskel for AUC for 5-FU og for forekomsten af bivirkninger. Derfor lader forskelle i CYP2A6 polymorfisme hos den asiatiske og vestlige population ikke til at være den vigtigste determinant for forskelle i MTD mellem populationer. Der foreligger imidlertid begrænsede data om CYP2A6*4/*4 genotype hos japanske patienter i behandling med Teysuno, der tyder på signifikant reducerede 5-FU-niveauer hos denne subpopulation. Der kan ikke gives rådgivning vedrørende dosering for denne subpopulation. Denne CYP2A6*4 allel er ikke almindelig hos den kaukasiske population.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske forsøg med Teysuno hos børn.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsforsøg med gentagen dosering hos rotter, hunde og aber producerede ændringer, der typisk associeres med indgift af et anti-cancer lægemiddel, der fremkalder cytotoxiske virkninger på populationer med hurtigt delende celler, såsom anæmi, reduktion i immun- og fordøjelsessystemets funktion, afbrydelse af spermatogenese og atrofi af forplantningsorganerne hos hanner og hunner.

Behandling med Teysuno producerede forskellige hudpåvirkninger hos rotter (keratose af fodpuder og hale) og hunde (hudskorper og erosioner). Derudover blev der observeret hyperpigmentering af huden og øjnene og corneauklarhed hos hunde og katarakt hos rotter efter gentagne doser. Disse ændringer var reversible.

Teysono lader ikke til at påvirke fertiliteten hos han- og hunrotter. Men indgift på et vilkårligt tidspunkt efter konception resulterede i en række eksterne, viscerale og skeletale abnormaliteter hos rotte- og kaninfostre. Der er derfor en højere risiko for udvikling af toksicitet ved kliniske doser, primært pga. tegafur (5-FU) og i mindre grad pga. oteracil.

Teysono var ikke karcinogent hos hverken rotter eller mus. Teysuno blev fundet ikke at være mutagen ved testning med *in-vitro* Ames analysen. Teysuno var klastogen *in-vitro* ved brug af lungeceller fra kinesiske hamstre, og var svagt klastogen *in-vivo* i knoglemarv fra mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Laktose monohydrat
Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine
Rød jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Natriumlaurylsulphat
Talkum

Blæk

Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Indigocarmin (E132)
Carnaubavoks
Bleget shellac
Glyceryl monooleat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PCTFE/PVC/Al uigennemsigtige blisterpakninger à 14 kapsler. Hver pakning indeholder enten 42 kapsler, 84 kapsler eller 126 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vask hænderne efter håndtering af kapslerne.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

EU/1/11/669/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14 marts, 2011

Dato for seneste fornyelse: 19 november, 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 93,6 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Kapslen består af en uigennemsigtig, hvid kapselende og en uigennemsigtig, hvid kapselende med "TC442" præget i gråt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Teysuno er indiceret til voksne:

- til behandling af fremskreden ventrikelcancer, når det gives sammen med cisplatin (se pkt. 5.1)
- som monoterapi eller i kombination med oxaliplatin eller irinotecan med eller uden bevacizumab til behandling af patienter med metastatisk colorektal cancer (mCRC), for hvem behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet, der har udviklet sig under adjuverende eller metastatisk behandling

4.2 Dosering og administration

Teysuno bør kun ordineres af kvalificerede læger, der har erfaring med behandling af cancerpatienter med antineoplastiske lægemidler.

Patienter i ambulant behandling bør få udleveret recept på både antiemetika og lægemidler mod diarré.

Patientens BSA skal genberegnes og Teysuno-dosen justeres tilsvarende, hvis der for en patient sker en vægtøgning eller et vægttab på $\geq 10\%$ i forhold til den vægt, der blev anvendt til den foregående beregning af BSA, og ændringen helt tydeligt ikke er relateret til væskeretention.

Dosering

Fremskreden ventrikelcancer, når det gives i kombination med cisplatin

Den anbefalede sædvanlige dosis Teysuno givet i kombination med cisplatin er 25 mg/m² (udtrykt som tegafurindhold) to gange dagligt, morgen og aften, i 21 konsekutive dage efterfulgt af 7 dages pause (1 behandlingsforløb). Behandlingsforløbet gentages hver 4. uge.

De sædvanlige og reducerede doser af Teysuno og cisplatin samt beregninger i forhold til legemsoverflade (BSA – Body Surface Area) for doser af Teysuno givet i kombination med cisplatin

er anført i hhv. tabel 1 og 2.

Den anbefalede dosis cisplatin med dette regimen er 75 mg/m² via intravenøs infusion givet en gang hver 4. uge. Cisplatin bør seponeres efter 6 behandlingsforløb uden ophør af Teysuno. Hvis cisplatin seponeres inden 6 behandlingsforløb, kan behandling med Teysuno alene genoptages, når kriterierne for genoptagelse er opfyldt.

Patienter, der behandles med Teysuno i kombination med cisplatin, bør kontrolleres nøje, og der bør hyppigt foretages laboratorieprøver, inklusive hæmatologi, leverfunktion, nyrefunktion og serumelektrolytter. Behandlingen bør seponeres, hvis der observeres progredierende sygdom eller intolerabel toksicitet.

Der henvises til produktresuméet for cisplatin vedrørende forhydrering inden behandling.

Dosering af Teysuno ved fremskreden ventrikelcancer

Tabel 1: Tilladte standard doser og dosisreduktioner for Teysuno og/eller cisplatin ved fremskreden ventrikelcancer

Lægemiddel	Sædvanlig dosis (mg/m ²)		Dosisreduktion 1 (mg/m ²)		Dosisreduktion 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
og/eller					
Cisplatin	75	→	60	→	45

^a Udtrykt som tegafurindhold.

Beregninger af Teysuno-doser ved fremskreden ventrikelcancer

Tabel 2: Beregning af standard og reducerede doser efter legemsoverflade (m²) ved fremskreden ventrikelcancer

Teysono-dosis	Hver dosis i mg (hver dosering) ^a	Samlet dagsdosis i mg ^a	Antal kapsler for hver dosis (2 doser/dag)	
			15 mg kapsel ^a (brun/hvid)	20 mg kapsel ^a (hvid)
Sædvanlig dosis^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10-2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90-2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70-1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50-1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30-1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Første dosisreduktion^a: til 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88-2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63-1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30-1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Anden dosisreduktion^a: til 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67-2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30-1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Beregn BSA med 2 decimaltal.
^a Udtrykt som tegafurindhold.

Metastatisk colorektal cancer behandlet med monoterapi eller i kombination med oxaliplatin eller irinotecan med eller uden bevacizumab til patienter, for hvem behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom (HFS) eller kardiotoxicitet.

Den foreslåede dosis ved behandling af mCRC som monoterapi er 30 mg/m² b.i.d. på dag 1-14 med en 1 uges pause (± bevacizumab 7,5 mg/kg på dag 1). Ved kombinationsbehandling (med oxaliplatin eller irinotecan) anbefales 25 mg/m² b.i.d. på dag 1-14 efterfulgt af en 1 uges pause.

Teysuno-doser ved metastatisk colorektal cancer

Tabel 3a: Sædvanlig dosis og tilladte dosisreduktioner for monoterapi med Teysono ved metastatisk colorektal cancer

Lægemiddel	Sædvanlig dosis (mg/m ²)		Dosisreduktion 1 (mg/m ²)		Dosisreduktion 2 (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
a Udtrykt som tegafurindhold.					

Tabel 3b: Sædvanlig dosis og tilladte dosisreduktioner for kombinationsbehandling med Teysono ved metastatisk colorektal cancer

Lægemiddel	Sædvanlig dosis (mg/m ²)		Dosisreduktion 1 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,c}
og/eller			
Oxaliplatin ^{b,c,d}	130	→	100 ^c
Irinotecan ^{c,d}	150-225 ^f	→	g
^a Udtrykt som tegafurindhold. ^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72. ^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885. ^d Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscript Submitted 2021</i> . ^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388. ^f Selvom den bedste dosering af irinotecan er ukendt og anvendes i kombination med Teysono inden for intervallet 150-225 mg/m ² , er de mest relevante erfaringer fra dosering af irinotecan inden for intervallet 180-200 mg/m ² ^g Der kan ikke gives anbefalinger, og dosisreduktion vil være afhængig af startdosen			

Beregninger af Teysono-doser ved metastatisk colorektal cancer

Tabel 4: Beregninger af sædvanlige doser og reducerede doser efter legemsoverfladeareal (m²) ved metastatisk colorektal cancer

Teysuno-dosis	Hver dosis i mg (hver dosering) ^a	Samlet dagsdosis i mg ^a	Antal kapsler til hver dosis (2 doser/dag)	
			15 mg kapsel ^a (brun/hvid)	20 mg kapsel ^a (hvid)
Sædvanlig dosis ^a : 30 mg/m ²				
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2,10-2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90-2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70-1,89 m ²	55	110	1	2

BSA = 1,50-1,69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,30-1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Første dosisreduktion^a: til 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
Anden dosisreduktion^a: til 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88-2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63-1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30-1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Beregn BSA med 2 decimaltal. ^a Udtrykt som tegafurindhold. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93 [#] 25 mg/m ² er den sædvanlige dosis ved kombinationsbehandling med oxaliplatin eller irinotecan				

Justering under behandlingen

Generelt

Toksicitet forårsaget af Teysuno bør behandles symptomatisk og/eller ved at afbryde behandlingen eller reducere dosis. Patienter, der tager Teysuno, skal informeres om risiciene og instrueres i at kontakte deres læge øjeblikkeligt, hvis der forekommer moderat eller svær toksicitet.

Udeladte doser på grund af toksicitet erstattes ikke, og hvis en patient kaster op efter indtagelse af en dosis, bør denne dosis ikke erstattes.

Når dosis af Teysuno er blevet nedsat, bør den ikke sættes op igen.

Kriterier for dosisændring af Teysuno

Dosisændring på grund af toksicitet bør foretages ifølge tabel 1, 3, 5, 6 og 7. Der kan i tilfælde af toksicitet maksimalt anvendes to konsekutive dosisreduktioner af hvert lægemiddel, som beskrevet i tabel 1 for fremskreden ventrikulær cancer og i tabel 3 for metastatisk colorektal cancer. Hver dosisreduktion resulterer i en reduktion på ca. 20-25 % af dosis.

Der henvises til tabel 2 for oplysninger om det antal Teysuno-kapsler, der skal indgives på hvert dosisniveau ved fremskreden ventrikulær cancer.

Der henvises til tabel 4 for oplysninger om det antal Teysuno-kapsler, der skal indgives på hvert dosisniveau ved metastatisk colorektal cancer. Minimumskriterierne for genoptagelse af Teysuno-behandlingen er anført i tabel 8.

Dosisændring af Teysuno på grund af toksicitet, når lægemidlet anvendes i kombination med cisplatin, kan udføres på to måder.

Under et 4-ugers behandlingsforløb

Teysono bør kun gives på dag 1 til 21 i hvert behandlingsforløb. Dvs. at behandlingen ikke bør gives på dag 22 til 28 i et behandlingsforløb. De dage i et behandlingsforløb, hvor lægemidlet ikke gives på grund af toksicitet, bør ikke erstattes.

Under et behandlingsforløb skal der foretages dosisjustering for hvert enkelt lægemiddel, der anses som kausalt relateret til toksiciteten, hvis en sådan skelnen er mulig. Hvis begge lægemidler anses for at forårsage toksiciteten, eller det ikke er muligt at skelne mellem dem, skal der foretages dosisreduktion af begge i henhold til den anbefalede dosisreduktionsplan.

Ved indledning af efterfølgende behandlingsforløb

Hvis det er nødvendigt at udsætte behandling med enten Teysuno eller cisplatin, bør behandling udsættes for begge lægemidler, indtil kravene for at genindlede behandling af begge stoffer er opfyldt, medmindre et af lægemidlerne er blevet permanent seponeret.

Dosisændring af Teysuno på grund af generelle bivirkninger undtagen hæmatologiske og renale toksiciteter.

Tabel 5: Dosisreduktionsplan for generelle, behandlingsrelaterede toksiciteter forårsaget af Teysuno, undtagen hæmatologiske og renale toksiciteter

Grad af toksicitet ^a	Dosisændringer af Teysuno i et 21-dages behandlingsforløb	Dosisjustering af Teysuno for næste dosis/i næste behandlingsforløb
Grad 1		
Enhver forekomst	Fortsæt behandlingen på samme dosisniveau	Ingen
Grad 2^{b,c}		
Enhver forekomst	Indstil behandlingen indtil grad 0 eller 1	Ingen
Grad 3 eller højere^c		
Første forekomst	Indstil behandlingen indtil grad 0 eller 1	Reducer med 1 dosisniveau i forhold til foregående niveau
Anden forekomst	Indstil behandlingen indtil grad 0 eller 1	Reducer med 1 dosisniveau i forhold til foregående niveau
Tredje forekomst	Seponer behandlingen	Seponer behandlingen
^a I henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) i Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0. ^b Ved kvalme og/eller opkastning af grad 2 skal den antiemetiske behandling optimeres inden pausen i behandling med Teysuno. ^c Ifølge den behandlende læges skøn kan patienter fortsætte behandlingen uden dosisnedsættelse eller -afbrydelse på grund af bivirkninger (uanset grad), der efter al sandsynlighed ikke bliver alvorlige eller livstruende (f.eks. alopeci, ændret seksualfunktion og tør hud).		

Dosisændringer på grund af renale toksiciteter

Creatinin-clearance (CrCl) skal bestemmes for hvert behandlingsforløb ved starten af behandlingen på dag 1.

Tabel 6: Dosisændring af Teysuno og cisplatin i henhold til creatinin-clearance ved starten på et behandlingsforløb

Creatinin-clearance	Dosisændring af Teysuno ved starten på et behandlingsforløb	Dosisændring af cisplatin ved starten på et behandlingsforløb
≥50 ml/min.	Ingen dosisændring	Ingen dosisændring
30-49 ml/min	Påbegynd behandling ved en dosis, der er nedsat med ét niveau	Påbegynd cisplatinbehandling ved en 50 % lavere dosis end det foregående behandlingsforløb

<30 ml/min. ^a	Indstil behandlingen, indtil kriterierne for genoptagelse (≥ 30 ml/min.) er opfyldt og genindled dernæst behandlingen ved en dosis, der er nedsat med ét niveau	Indstil cisplatinbehandlingen, indtil kriterierne for genoptagelse (≥ 30 ml/min.) er opfyldt og genindled dernæst behandlingen ved en 50 % lavere dosis end det foregående behandlingsforløb
^a Behandling af patienter med CrCl <30 ml/min anbefales ikke, medmindre fordelene ved Teysunobehandlingen klart opvejer risiciene. Der henvises til <i>Dosisændringer for særlige populationer / Nedsat nyrefunktion</i> for vejledning.		

Dosisændringer på grund af hæmatologiske toksiciteter

Tabel 7: Hæmatologiske toksiciteter ved hvilke Teysuno-behandlingen skal pauseres

Enheder	Neutrofile	Trombocytter	Hæmoglobin	Dosisændring af Teysuno
IU	< 0,5 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Indstil behandlingen, indtil kriterierne for genoptagelse er opfyldt (se tabel 8) og genindled dernæst behandlingen ved en dosis, der er nedsat med ét niveau.

Kriterier for genoptagelse af Teysuno-behandling

Tabel 8: Minimumskriterier for genoptagelse af Teysuno-behandling efter pausering på grund af toksicitet

Ikke-hæmatologisk	Hæmatologisk
Baseline eller grad 1	Trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$
Beregnet creatinin-clearance ≥ 30 ml/min ^a	Neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hæmoglobin $\geq 6,2$ mmol/l
CrCl skal beregnes ved starten af hvert behandlingsforløb, inden behandling med Teysuno indledes på dag 1.	
^a Behandling af patienter med CrCl <30 ml/min anbefales ikke, medmindre fordelene ved Teysunobehandlingen klart opvejer risiciene. Der henvises til <i>Dosisændringer for særlige populationer / Nedsat nyrefunktion</i> for vejledning.	

Dosisændringer for særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

- Let nedsat nyrefunktion (CrCl 51-80 ml/min.)

Der anbefales ingen justering af den sædvanlige dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

- Moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-50 ml/min.)

Den anbefalede, sædvanlige dosis hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion er 20 mg/m² to gange dagligt (udtrykt som tegafurindhold) (se pkt. 4.8 og 5.2).

- Svært nedsat nyrefunktion (CrCl under 30 ml/min.)

Selvom der kan forventes stort set samme daglige eksponering for fluoruracil (5-FU) hos

patienter med svært nedsat nyrefunktion ved en dosis på 20 mg/m² én gang dagligt sammenlignet med 30 mg/m² to gange dagligt hos patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.2), så anbefales administration af Teysuno ikke pga. en mulig højere forekomst af bivirkninger i blod- og lymfesystem, medmindre fordelene klart opvejer risiciene (se pkt 4.4 og 4.8).

Der findes ingen tilgængelig data vedrørende administration af Teysuno til patienter med terminal, dialysekrævende nyreinsufficiens (se pkt. 4.3).

Ældre

Der anbefales ingen justering af den sædvanlige dosis hos patienter ≥ 70 år for begge indikationer (se pkt. 4.8).

Til ældre, mere udsatte patienter med metastatisk colorektal cancer, hvor behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiotoxicitet, er den anbefalede dosis 20 mg/m² (udtrykt som tegafurindhold) to gange dagligt morgen og aften i 14 konsekutive dage efterfulgt af 7 dages pause i kombination med en reduceret oxaliplatin-dosis (100 mg/m² på dag 1 i en 3-ugers cyklus).

Nedsat leverfunktion

Der anbefales ingen justering af den sædvanlige dosis hos patienter med nedsat leverfunktion for begge indikationer (se pkt. 5.2).

Etnicitet

Der anbefales ingen justering af den sædvanlige dosis hos patienter af asiatisk oprindelse for begge indikationer (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Teysonos sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Derfor bør Teysuno ikke indgives til børn eller unge under 18 år.

Administration

Kapslerne skal indtages gennem munden med vand mindst 1 time inden eller 1 time efter et måltid (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer (tegafur, gimeracil og oteracil) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Tidligere alvorlige og uventede reaktioner over for fluoropyrimidinbehandling i anamnesen.
- Kendt fuldstændig DPD-mangel (dihydropyrimidin-dehydrogenase) (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amning.
- Svær knoglemarvssuppression (svær leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni, se pkt. 4.2, tabel 7).
- Patienter med terminal, dialysekrævende nyreinsufficiens.
- Samtidig indgift af andre fluoropyrimidiner med Teysuno.

- Nylig eller samtidig behandling med brivudin (se pkt. 4.4 og 4.5 for interaktioner mellem lægemidler).
- Kontraindikationer for cisplatin, oxaliplatin, irinotecan og bevacizumab. Der henvises til de tilsvarende produktresuméer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dosisbegrænsende toksiciteter inkluderer **diarré og dehydrering**. De fleste bivirkninger er reversible og kan behandles symptomatisk, med afbrydelse af dosis og med dosisreduktion.

Knoglemarvssuppression

Behandlingsrelateret knoglemarvssuppression, inklusive neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi og pancytopeni, er indberettet for patienter, der er blevet behandlet med Teysuno i kombination med cisplatin. Patienter med lave leukocyttal skal kontrolleres nøje for infektion og risiko for andre komplikationer ved neutropeni og behandles på medicinsk indikation (f.eks. med antibiotika, granulocytkoloni-stimulerende faktor [G-CSF]). Patienter med lave trombocytal har øget risiko for blødning og skal kontrolleres nøje. Dosis bør ændres som anbefalet i pkt. 4.2.

Reaktivering af hepatitis B

Administration af Teysuno til smittebærere af hepatitis B-virus, HBc-antigen-negative og HBc-antistof-positive patienter eller HBs-antigen-negative og HBs-antistof-positive patienter kan medføre reaktivering af hepatitis B.

Patienterne skal testes for HBV-infektion, inden behandling med Teysuno initieres. Eksperter inden for leversygdom og behandling af hepatitis B bør konsulteres, inden behandlingen initieres hos patienter med en positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom), og for patienter, der testes positive for HBV-infektion under behandlingen. Smittebærere af HBV, der har behov for behandling med Teysuno, skal monitoreres nøje for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen, og opfølgende kontrol med leverfunktionstest eller virusmarkører anbefales.

Diarré

Patienter med diarré bør kontrolleres nøje og gives væske og elektrolyterstatning ved dehydrering. Profylaktisk behandling af diarré bør indgives som angivet. Almindelige midler mod diarré (f.eks. loperamid) og i.v. væske/elektrolytter bør indledes tidligt ved udvikling af diarré. Pausering/justering af dosis bør iværksættes ved forekomst af diarré grad 2 eller værre, hvis symptomerne persisterer på trods af adækvat behandling.

Dehydrering

Dehydrering og eventuelt associerede elektrolytforstyrrelser bør forebygges eller korrigeres ved start. Patienter med anoreksi, asteni, kvalme, opkastning, diarré, stomatitis og gastrointestinal obstruktion bør kontrolleres nøje for tegn på dehydrering. Dehydrering skal behandles aggressivt med rehydrering og andre passende foranstaltninger. Ved forekomst af dehydrering af grad 2 eller værre, skal behandlingen straks indstilles og dehydreringen korrigeres. Behandlingen må ikke genoptages, før dehydreringen og underliggende årsager er rettet eller tilstrækkeligt kontrolleret. Dosisændringer skal foretages efter behov og efter de opstillede kriterier og i forhold til den/de udløsende årsager til bivirkninger efter behov (se pkt. 4.2).

Nyretoksicitet

Behandling med Teysuno i kombination med cisplatin kan være associeret med et midlertidigt fald i den glomerulære filtrationshastighed, primært forårsaget af prerenale faktorer (f.eks. dehydrering, elektrolytforstyrrelse osv.). Svære renale bivirkninger svarende til grad 3 eller værre, såsom forhøjet

creatinin i blodet, nedsat creatinin-clearance, toksisk nefropati og akut nyresvigt er alle rapporteret hos patienter i behandling med Teysuno i kombination med cisplatin (se pkt. 4.8). Nyreparametre (f.eks. serum-creatinin, CrCl) bør kontrolleres ofte for at registrere tidlige ændringer i nyrefunktionen under behandlingen. Hvis der observeres nedsat glomerulær filtrationshastighed, bør Teysuno- og/eller cisplatinindosis justeres i henhold til tabel 6, og der bør initieres alle nødvendige støttende foranstaltninger (se pkt. 4.2).

Dehydrering og diarré kan øge risikoen for nyretoksicitet på grund af cisplatin. Forhydrering (forceret diurese) bør iværksættes ifølge produktresuméet til cisplatin for at mindske risikoen for nyretoksicitet i forbindelse med cisplatinbehandling.

Gimeracil øger eksponeringen af 5-fluorouracil (5-FU) ved at hæmme DPD, det primære enzym ved metabolisering af 5-FU. Gimeracil udskilles primært via nyrerne (se pkt. 5.2). Hos patienter med nedsat nyrefunktion er den renale udskillelse af gimeracil derfor nedsat, og eksponeringen for 5-FU er øget. Der kan forventes en stigning af behandlingsrelaterede toksiciteter med øget eksponering for 5-FU (se pkt. 5.2).

Svært nedsat nyrefunktion

Behandling med Teysuno anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion pga. en mulig højere forekomst af bivirkninger i blod- og lymfesystemet og risiko for uventet højere eksponering for 5-FU som følge af fluktuationer i nyrefunktionen hos disse patienter, medmindre fordelene klart opvejer risiciene (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Toksicitet i øjnene

De mest almindelige, behandlingsrelaterede øjensygdomme blandt patienter i forsøg i Europa/USA, der blev behandlet med Teysuno i kombination med cisplatin, var tårevejsslidelser (8,8 %), inklusive tåresekretion, tørre øjne og erhvervet dacryostenosis (se pkt. 4.8).

De fleste øjenreaktioner vil forsvinde eller blive forbedret ved pausering af lægemidlet og korrekt behandling (instillation af kunstige tårer, antibiotiske øjendråber, implantation af glas- eller siliconerør i tårepunkterne eller -kanalerne og/eller brug af briller i stedet for kontaktlinser). Det skal tilstræbes at sikre tidlig detektion af øjenreaktioner, inklusive en tidlig oftalmologisk undersøgelse i tilfælde af persistierende eller synsnedsættende øjensymptomer, såsom tåresekretion eller symptomer i cornea.

Der henvises til produktresuméet til cisplatin vedrørende øjenlidelser, der er observeret med cisplatinbehandling.

Coumarin-derivativt antikoagulant

Patienter, som er i behandling med peroral antikoagulant behandling med coumarin (eller coumarin-derivat), skal have effekten af antikoagulantbehandlingen (INR-værdi [International Normalized Ratio] for protrombintid [PT]) nøje kontrolleret og antikoagulantdosering justeret tilsvarende (se pkt. 4.5). Brug af coumarin-derivativt antikoagulantia hos patienter i behandling med Teysuno er i kliniske forsøg blevet associeret med forhøjet INR og gastrointestinal blødning, blødningstendens, hæmaturi og anæmi.

Brivudin

Brivudin må ikke administreres samtidig med Teysuno. Der er rapporteret dødelige tilfælde som følge af lægemiddelinteraktion med capecitabin. Der skal være en periode på mindst 4 uger mellem endt behandling med brivudin og initiering af behandling med Teysuno. Behandling med brivudin kan initieres 24 timer efter sidste dosis af Teysuno (se pkt. 4.3 og 4.5). I tilfælde af utilsigtet administration af brivudin til patienter, der behandles med Teysuno, bør der tages effektive foranstaltninger for at reducere toksiciteten af Teysuno. Øjeblikkelig hospitalsindlæggelse anbefales. Alle foranstaltninger bør indledes for at forebygge systemiske infektioner og dehydrering.

DPD-inducere

Hvis en DPD-inducer skal indgives samtidigt med Teysuno, vil eksponeringen for 5-FU eventuelt ikke nå det effektive niveau. Siden man imidlertid ikke i øjeblikket har kendskab til nogen DPD-inducere, kan interaktionen mellem en DPD-inducer og Teysuno ikke evalueres.

Mangel på dihydropyrimidindehydrogenase (DPD):

DPD-aktivitet er hastighedsbegrænsende i katabolismen af 5-fluorouracil (se pkt. 5.2). Patienter med DPD-mangel har derfor øget risiko for fluoropyrimidinrelateret toksicitet herunder f.eks. stomatitis, diarré, slimhindeinflammation, neutropeni og neurotoksicitet.

DPD-mangelrelateret toksicitet forekommer sædvanligvis under den første behandlingscyklus eller efter øgning af dosis.

Fuldstændig DPD-mangel

Fuldstændig DPD-mangel er sjælden (0,01-0,5 % af kaukasere). Patienter med fuldstændig DPD-mangel har høj risiko for livstruende eller fatal toksicitet og må ikke behandles med Teysuno (se pkt. 4.3).

Delvis DPD-mangel

Det skønnes, at delvis DPD-mangel rammer 3-9 % af den kaukasiske population. Patienter med delvis DPD-mangel har øget risiko for alvorlig og potentielt livstruende toksicitet. En reduceret startdosis skal overvejes for at begrænse denne toksicitet. DPD-mangel skal betragtes som en parameter, der skal tages højde for sammen med andre rutineforholdsregler for dosisreduktion. Initial dosisreduktion kan påvirke effektiviteten af behandlingen. Ved fravær af alvorlig toksicitet kan efterfølgende doser øges med omhyggelig overvågning.

Testning for DPD-mangel

Fænotype- og/eller genotypetestning før initiering af behandling med Teysuno anbefales trods usikkerheder vedrørende optimale testningsmetoder før behandling. Der skal tages hensyn til relevante kliniske retningslinjer.

Hvis ikke det er udført tidligere, anbefales testning af patienter, for hvem et skift til Teysuno fra et andet fluoropyrimidin overvejes på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet, for at finde ud af, om en DPD-fænotype og/eller -genotype kan have spillet en rolle i udviklingen af toksicitet efter behandling med et andet fluoropyrimidin.

Genotypisk karakterisering af DPD-mangel

Testning før behandling for sjældne mutationer af DPYD-genet kan identificere patienter med DPD-mangel.

De fire DPYD-varianter c.1905+1G>A [også kendt som DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 kan forårsage komplet fravær eller reduktion af DPD-enzymaktivitet. Andre sjældne varianter kan også forbindes med en øget risiko for alvorlig eller livstruende toksicitet.

Visse homozygot- og kombinerede heterozygotmutationer i DPYD-genlocus (f.eks. kombinationer af de fire varianter med mindst en allel af c.1905+1G>A eller c.1679T>G) vides at forårsage fuldstændigt eller næsten fuldstændigt fravær af DPD-enzymaktivitet.

Patienter med visse DPYD-heterozygotvarianter (herunder c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3-varianter) har øget risiko for alvorlig toksicitet ved behandling med fluoropyrimidiner.

Frekvensen af heterozygot c.1905+1G>A genotype i DPYD-genet hos kaukasiske patienter er omkring 1 %, 1,1 % for c.2846A>T, 2,6-6,3 % for c.1236G>A/HapB3-varianter og 0,07 til 0,1 % for c.1679T>G.

Data om frekvensen af de fire DPYD-varianter hos andre populationer end kaukasere er begrænset. På

nuværende tidspunkt betragtes de fire DPYD-varianter (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) som praktisk talt fraværende hos populationer af afrikansk (-amerikansk) eller asiatisk oprindelse.

Fænotypisk karakterisering af DPD-mangel

Ved fænotypisk karakterisering af DPD-mangel anbefales måling af præterapeutiske blodniveauer af det endogene DPD-substrat uracil (U) i plasma.

Forhøjede uracilkoncentrationer før behandling forbindes med en øget risiko for toksicitet. Trods usikkerheder om uraciltærskler, der definerer fuldstændig og delvis DPD-mangel, skal et blodniveau af uracil ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml betragtes som indikativt for delvis DPD-mangel og forbindes med en øget risiko for fluoropyrimidintoksicitet. Et blodniveau af uracil ≥ 150 ng/ml skal betragtes som indikativt for fuldstændig DPD-mangel og forbindes med en risiko for livstruende eller fatal fluoropyrimidintoksicitet.

Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

Teysuno er ikke blevet undersøgt hos patienter med ventrikelcancer og MSI. Sammenhængen mellem følsomhed for 5-FU og MSI hos patienter med ventrikelcancer er uklar, og sammenhængen mellem Teysuno og MSI ved ventrikelcancer kendes ikke.

Glucose-/galactoseintolerans/malabsorption

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige sygdomme såsom galactoseintolerans, Lapp lactasemangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Andre orale fluoropyrimidiner

Der er ikke udført kliniske forsøg, der sammenligner Teysuno med andre orale 5-FU-forbindelser. Derfor kan Teysuno ikke bruges som erstatning for andre orale 5-FU-produkter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier hos voksne eller børn.

Brivudin

Der er beskrevet en klinisk signifikant interaktion mellem brivudin og fluoropyrimidiner (f.eks. capecitabin, 5-FU, tegafur), som et resultat af brivudins hæmning af dihydropyrimidindehydrogenase. Interaktionen, som medfører øget fluoropyrimidintoksicitet, er potentiel dødelig. Brivudin må derfor ikke administreres samtidig med Teysuno (se pkt. 4.3 og 4.4). Der skal være en periode på mindst 4 uger mellem endt behandling med brivudin og initiering af behandling med Teysuno. Behandling med brivudin kan initieres 24 timer efter sidste dosis af Teysuno.

Andre fluoropyrimidiner

Samtidig indgift af andre fluoropyrimidiner såsom capecitabin, 5-FU, tegafur eller flucytosin kan medføre additiv toksicitet, og er derfor kontraindiceret. Der anbefales en udvaskningsfase på 7 dage mellem indgift af Teysuno og andre fluoropyrimidiner. Den udvaskningsfase, der beskrives i produktresuméerne til andre fluoropyrimidiner, bør følges, hvis Teysuno skal indgives efter andre fluoropyrimidiner.

CYP2A6-hæmmere

Eftersom CYP2A6 er det enzym, der er ansvarligt for omdannelse af tegafur til 5-FU, bør samtidig indgift af en kendt CYP2A6-hæmmer og Teysuno undgås, da Teysunos virkning kan blive nedsat (se

pkt. 5.2).

Folinat/folinsyre

Der foreligger ingen data om samtidig brug af folinsyre med Teysuno i kombination med cisplatin. Meetabolitter af folinat/folinsyre stabiliserer et tertiært kompleks med thymidylatsyntase og fluorodeoxyuridin monofosfat (FdUMP), hvilket potentielt kan øge cytotoxiciteten i 5-FU. Det tilrådes at udvise forsigtighed, eftersom folinsyre vides at fremme aktiviteten af 5-FU.

Nitroimidazoler, inklusive metronidazol og misonidazol

Der foreligger ingen data om samtidig brug af nitromidazoler med Teysuno i kombination med cisplatin. Nitromidazoler kan reducere clearance af 5-FU og dermed øge plasmaniveauerne af 5-FU. Det tilrådes at udvise forsigtighed, eftersom samtidig indgift kan øge toksiciteten af Teysuno.

Methotrexat

Der foreligger ingen data om samtidig brug af methotrexat med Teysuno i kombination med cisplatin. Polyglutameret methotrexat hæmmer thymidylatsyntase og dihydrofolatreduktase, hvilket potentielt kan øge cytotoxiciteten af 5-FU. Det tilrådes at udvise forsigtighed, eftersom samtidig indgift kan øge toksiciteten af Teysuno.

Clozapin

Der foreligger ingen data om samtidig brug af clozapin med Teysuno i kombination med cisplatin. Men på grund af mulig additiv farmakodynamisk virkning (myelotoksicitet) tilrådes det at udvise forsigtighed, eftersom samtidig indgift kan øge risikoen for og sværhedsgraden af hæmatologisk toksicitet af Teysuno.

Cimetidin

Der foreligger ingen data om samtidig brug af cimetidin med Teysuno i kombination med cisplatin. Samtidig indgift kan imidlertid reducere clearance og dermed øge plasmaniveauerne af 5-FU. Det tilrådes at udvise forsigtighed, eftersom samtidig indgift kan øge toksiciteten af Teysuno.

Coumarin-deriveret antikoagulant

Aktiviteten af et coumarin-deriveret antikoagulant blev forstærket af Teysuno. Det tilrådes at udvise forsigtighed, eftersom samtidig indgift af Teysuno og coumarin antikoagulantia eller coumarin-derivater kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Phenytoin

Fluoropyrimidiner kan øge plasmakoncentrationen af phenytoin ved samtidig indgift med phenytoin, hvilket forårsager phenytointoksicitet. Der tilrådes hyppig kontrol af phenytoinniveauer i blod/plasma, hvis Teysuno og phenytoin indgives samtidigt. Hvis der foreligger indikation, bør phenytoindosis justeres ifølge produktresumet til phenytoin. Hvis der udvikles phenytointoksicitet, bør der træffes passende foranstaltninger.

Andre

På grundlag af ikke-kliniske data kan allopurinol reducere antitumor aktivitet på grund af supprimering af fosforylering af 5-FU. Derfor bør samtidig indgift med Teysuno undgås.

Mad

Indgift af Teysuno samtidig med et måltid reducerede eksponering for oteracil og gimeracil med en mere udtalt virkning for oteracil end for gimeracil (se pkt. 5.2). Lægemidlet skal indtages med vand mindst 1 time inden eller 1 time efter et måltid (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning/kontraseption hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal tilrådes at undgå graviditet, mens de er i behandling med dette lægemiddel.

Både mandlige og kvindelige patienter skal bruge kontraseptiva under behandling og op til 6 måneder efter endt behandling med Teysuno.

Graviditet

Teysuno er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Der har været indberettet tilfælde af fosteranomalier. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet. Ligesom med andre fluoropyrimidiner forårsagede indgift af Teysuno embryonal letalitet og teratogenicitet hos dyr (se pkt. 5.3). Hvis en patient bliver gravid under behandling med Teysuno, skal behandlingen seponeres, og de potentielle risici for fostret skal forklares. Det skal overvejes at tilbyde genetisk rådgivning.

Amning

Teysuno er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Det vides ikke, om Teysuno eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Der foreligger farmakodynamiske/toksikologiske data om dyr, der viser, at Teysuno eller dets metabolitter udskilles i mælk (der er yderligere oplysninger under pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal stoppes under behandling med Teysuno.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af Teysuno i kombination med cisplatin på human fertilitet. Prækliniske forsøg har påvist, at Teysuno ikke lader til at påvirke fertiliteten hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

Der henvises til produktresuméet til cisplatin vedrørende cisplatinens virkning på fertilitet, graviditet og amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Teysuno påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, eftersom træthed, svimmelhed, tågesyn og kvalme er almindelige bivirkninger af Teysuno i kombination med cisplatin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Den samlede sikkerhedsprofil af Teysuno i kombination med cisplatin er primært baseret på data fra kliniske forsøg med 593 patienter med fremskreden ventrikelcancer, der blev behandlet med dette regime. Derudover er der erfaring efter markedsføring med behandling af over 866.000 asiatiske (hovedsageligt japanske) patienter.

Blandt de 593 patienter, der blev behandlet med Teysuno i kombination med cisplatin, var de mest almindeligt forekommende alvorlige bivirkninger (min. grad 3 med en hyppighed på mindst 10 %) neutropeni, anæmi og træthed.

Tabelinddelt liste over bivirkninger

Følgende betegnelser anvendes til at angive bivirkningerne efter hyppighed: Meget almindelig (\geq

1/10), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Hyppigheden af meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger stammer fra 593 patienter, der blev behandlet med Teysuno i kombination med cisplatin i kliniske forsøg. Hyppigheden af medicinsk relevante sjældne og meget sjældne bivirkninger estimeres ud fra kontrol efter markedsføring af 866.000 patienter i Asien (hovedsageligt japanere), der har fået Teysuno-baseret behandling. Hver term er kun præsenteret i dens mest almindeligt forekommende kategori, og bivirkningerne er anført efter faldende sværhedsgrad inden for hver hyppighedsgruppering.

Tabel 9: Bivirkninger indberettet efter faldende sværhedsgrad i hver hyppighedsgruppering

Systemorganklasse ^a	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden/meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			Neutropen sepsis, septisk shock, sepsis, infektion, lungebetændelse, bakteræmi, luftvejsinfektion, øvre luftvejsinfektion, pyelonephritis acuta, urinvejsinfektion, pharyngitis, nasofaryngitis, rhinitis, tandbetændelse, candidiasis, oral herpes, paronychion, furunculus	Reaktivering af hepatitis B
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)			Tumorblødning, cancersmerter	
Blod og lymfesystem	Neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni	Febril neutropeni, lymfopeni	Pancytopeni, forlænget protrombintid, øget INR (International Normalised Ratio), hypoprotrombinæmi, forkortet protrombintid, granulocytose, leukocytose, eosinofili, lymfocytose, reduceret monocytaltal, øget monocytaltal, trombocytæmi	Dissemineret intravaskulær koagulation
Immunsystemet			Overfølsomhed	
Det endokrine system			Binyreblødning	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	Dehydrering, hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypocalcæmi, hypomagnesiæmi, hypoalbuminæmi, hyperkaliæmi	Hyperglykæmi, øget alkalisk phosphatase i blod, øget lactatdehydrogenase i blod, hypofosfatæmi, hypermagnesiæmi, urinsyreigt, hypoproteinæmi, hyperglobulinæmi, hyperlipidæmi, nedsat peroralt indtag	
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Konfusion, rastløshed, personlighedsforstyrrelse, hallucination, depression, angst, nedsat libido, hæmmet seksualdrift	
Nervesystemet	Perifer neuropati	Svimmelhed, hovedpine, dysgeusi	Hjerneblødning, hjerneinfarkt, hjernelidelse, krampeanfald, iskæmisk slagtilfælde, synkope, hemiparese, afasi, ataksi, metabolisk encefalopati, bevidsthedstab, neuritis n. acusticus, nedsat hukommelse, balancesyge, somnolens, tremor, ageusi, parosmi, brændende fornemmelse, myrekryben	Leukoencefalopati, anosmi
Øjne		Synsforstyrrelse, tårevejslidelser, konjunktivitis, øjensygdom, corneasygdom ^b	Øjenallergi, nedsænkede øjenlåg, erytem af øjenlåg,	
Øre og labyrinth		Nedsat hørelse, døvhed	Vertigo, tilstoppet øre, ubehag i øret	
Hjerte			Hjertesvigt, akut myokardieinfarkt, perikardial effusion, atrieflimmer, angina pectoris, hjerteflimmer, takykardi, palpitationer	

Systemorgan klasse ^a	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden/meget sjælden
Vaskulære sygdomme		Hypotension, dyb venetrombose, hypertension	Trombose i a. iliaca, hypovolæmisk shock, arterietrombose i ekstremitet, trombose, blussen, venetrombose i pelvis, tromboflebitis, flebitis, årebetændelse, ortostatisk hypotension, hæmatom, hyperæmi, hedeture	
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø, næseblod, hikke, hoste	Lungeemboli, blødning i luftvejene, anstrengelsesdyspnø, smerter i pharynx/larynx, næseflåd, erytem af pharynx, allergisk rhinitis, dysfoni, produktiv hoste, stoppet næse	Interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	Diarré, opkastning, kvalme, obstipation	Gastrointestinal blødning, stomatitis, mave-tarm-betændelse, flatulens, abdominalsmerter, dysfagi, abdominalt ubehag, dyspepsi, mundtørhed	Gastrointestinal perforation, oesophagitis, gastrointestinal infektion, ileus, gastrointestinal obstruktion, ascites, læbeødem, øsofageal spasme, mavesår, gastroøsofageal reflukssygdom, reflux gastritis, retroperitoneal fibrose, mave-tarm-lidelser, anal blødning, hæmoroider, hypersekretion af spyt, kløgning, spytkirtellidelser, cheilitis, aerofagi, opstød, glossalgi, mundsmerter, skøre tænder	Akut pancreatitis Terminal ileitis
Lever og galdeveje		Hyperbilirubinæmi, øget alanin aminotransferase, øget aspartat aminotransferase	Unormal leverfunktionstest, øget gamma-glutamyltransferase	Akut leversvigt
Hud og subkutane væv		Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom, udslæt, hyperpigmentering af hud, tør hud, pruritus, alopeci	Eksfoliativt udslæt, afskalning af huden, nekrotisk migratorisk erytem, klemmelus, allergisk dermatitis, hudreaktion, dermatitis acneiform, erytem, øget tendens til at få blå mærker, purpura, hyperhidrose, nattesved, negleatrofi, pigmenteringssygdom, misfarvning af huden, hypertrikose	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, lysfølsomhedsreaktion, neglesygdom
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskuloskeletale smerter	Muskelspasmer, artralgi, smerter i ekstremitet, rygsmerter, nakkesmerter, knoglesmerter, hævede led, ubehag i ekstremitet, muskelstramning, muskelsvækkelse	Rabdomyolose
Nyrer og urinveje		Nyresvigt, øget blodcreatinin, reduceret glomerulær filtrationshastighed, øget urinstof i blodet	Toksisk nefropati, oliguri, hæmaturi, nedsat nyrefunktion, pollakisuri, øget blodcreatinin, reduceret blodcreatinin	
Det reproduktive system og mammae			Erekttil dysfunktion, ømme bryster, smerter i brystvorter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed, asteni	Vægttab, pyreksi, inflammation af slimhinder, , , perifert ødem, kulderystelser	Multiorgansvigt, nedsat performance status, smerter, ødem, brystsmerter, thorakalt ubehag, generaliseret ødem, ansigtsødem, lokal hævelse, lokaliseret ødem, vægtøgning, tidlig mæthedfølelse, kuldefølelse, reaktion på injektionsstedet, utilpashed	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer:			Contusio, medicineringsfejl	

^a Bivirkninger i systemorganklassen for undersøgelse er blevet omfordelt til klinisk passende systemorganklasser, der er relateret til målorganet.

Forskellige, foretrukne MedDRA-termer, der blev anset som klinisk ens, er blevet samlet i en enkelt term.

^b inkl. defekt i corneale epithelium, corneerosion, cornealæsion, corneaopacitet, corneaperforation, keratitis, keratitis punctata, ulcerativ keratitis, limbal stamcelle-mangel, nedsat visuel skarphed, synsforringelse, sløret syn.

Andre kliniske forsøg med Teysuno i kombination med cisplatin

Selvom forsøg med Teysuno i kombination med cisplatin, der blev udført i Japan, anvendte andre doser og behandlingsregimer end i dette regime, var sikkerhedsprofilen fra disse forsøg den samme, hvor de mest almindelige toksiciteter var hæmatologiske, gastrointestinale, træthed og anoreksi.

Erfaring fra kontrol efter markedsføring hos patienter med ventrikelcancer

Sikkerhedsprofilen af Teysuno i et kontrolofforsøg af sikkerheden efter markedsføring i Japan af 4.177 patienter, der blev behandlet med Teysuno for fremskreden ventrikelcancer, var generelt den samme som den, der ses med dette regime og i de japanske registreringsforsøg (dvs. vigtigste toksiciteter var leukocytopeni, anoreksi og kvalme/opkastning).

Teysunos sikkerhed hos patienter med metastatisk colorektal cancer, for hvem behandling med et andet fluoropyrimidin ikke kan fortsætte på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet

I en undergruppe med 53 mCRC-patienter i et kohortestudie med 200 patienter med forskellige solide tumorer kunne størstedelen af disse mCRC-patienter (92 %), der udviklede kardiotoxicitet under behandling med capecitabin- eller 5-FU-baseret kemoterapi, skifte sikkert til S-1 og fortsætte behandlingen. Tilbagevendende kardiotoxicitet (grad 1) blev observeret hos 8 %. Andre bivirkninger under S-1-behandling i denne undergruppe omfattede hæmatologisk toksicitet grad 3-4 hos 8 % og ikke-hæmatologiske bivirkninger grad 2-4 hos 36 % (neuropati 15 %, infektion 7 %, tromboemboliske bivirkninger 6 %, diarré 4 %, kvalme 2 %, hånd-fod-syndrom 2 %).

I et retrospektivt kohortestudie med 47 mCRC-patienter fra det hollandske colorektal cancer-register (PLCRC) medførte skift til S-1 på grund af capecitabin-induceret hånd-fod-syndrom (n=36) eller kardiotoxicitet (n=10), at hånd-fod-syndromet faldt i sværhedsgrad eller forsvandt helt under behandling med S-1, og at der ikke blev indberettet nogen tilfælde af tilbagevendende kardiotoxicitet hos nogen af de 10 patienter, der skiftede til S-1 på grund af bivirkninger på hjertet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Toksicitet i øjnene

Betingelser for behandlingsrelateret toksicitet i øjnene er blevet kombineret som følger. Den eneste bivirkning af grad 3 eller derover var nedsat visuel akuitet.

- Synsforstyrrelser omfatter bivirkninger i form af tågesyn, diplopi, fotopsi, nedsat visuel akuitet og blindhed
- Tårevejslidelser omfatter bivirkninger i form af øget tåresekretion, tørre øjne og erhvervet dacryostenose
- Øjenlidelser omfatter bivirkninger i form af pruritus i øjnene, okulær hyperæmi, øjenirritation, øjenlidelser og fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene

Neuropati

Der er indberettet central og perifer neuropati hos patienter i behandling med Teysuno i kombination med cisplatin. Termen perifer neuropati omfatter følgende indberettede bivirkninger: perifer sensorisk neuropati, paræstesi, hypæstesi, perifer neuropati, polyneuropati, neurotoksicitet og dysæstesi.

Særlige populationer

Ældre (se pkt. 4.2)

En sammenligning af sikkerheden mellem 71 patienter ≥ 70 år (ældre) og 450 patienter < 70 år, der blev behandlet med Teysuno i kombination med cisplatin i FLAGS forsøget, påviste, at forekomsten af alle bivirkninger af grad 3 eller værre (62 % vs. 52 %), alle alvorlige bivirkninger (30 % vs. 19 %) og frekvensen af udtrædelse før tid på grund af bivirkninger af både Teysuno og cisplatin (21 % vs. 12 %)

lod til at være højere blandt patienter ≥ 70 år. En farmakokinetisk analyse af populationen påviste, at eksponering for 5-FU også havde tendens til at stige med alderen, men omfanget af stigningen lå inden for området af individuel variabilitet. Disse ændringer med alderen var relateret til ændringer i nyrefunktionen, målt ved creatinin-clearance (se pkt. 5.2).

Køn

Der var ingen klinisk relevante forskelle i sikkerheden for mænd (N=382) og kvinder (N=139) i FLAGS forsøget.

Patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.2)

En sammenligning af 218 patienter med let nedsat nyrefunktion ved baseline (CrCl 51 til 80 ml/min.) med 297 patienter med normal nyrefunktion ved baseline (CrCl >80 ml/min.) i behandling med Teysuno i kombination med cisplatin i FLAGS forsøget tydede på, at der ikke var nogen klinisk signifikante forskelle i sikkerheden for patienter med let nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med normal nyrefunktion.

I et studie med patienter med nedsat nyrefunktion var de hyppigst forekommende bivirkninger, der blev rapporteret i alle cykler på tværs af alle kohorter, diarré (57,6 %), kvalme (42,4 %), opkastning (36,4 %), træthed (33,3 %) og anæmi (24,2 %). I dette forsøg blev 7 patienter med moderat nedsat nyrefunktion behandlet med 20 mg/m² Teysuno to gange dagligt, mens 7 patienter med svært nedsat nyrefunktion fik Teysuno 20 mg/m² én gang dagligt. Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksicitet i cyklus 1 hos patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens. Hyppigheden af bivirkninger i blod- og lymfesystem på tværs af alle cykler var 28,6 % og 44,4 % hos patienter med hhv. moderat og svær nyreinsufficiens. Dosis for en patient i kohorten med svær nyreinsufficiens blev reduceret til 13,2 mg/m² én gang dagligt ved start af cyklus 12 pga. en bivirkning (grad 2 diarré) i cyklus 11.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført forsøg med Teysuno alene eller i kombination med cisplatin hos pædiatriske patienter.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den største enkeltdosis, der er blevet taget af Teysuno, var 1400 mg. Denne patient udviklede leukopeni (grad 3). Manifestationer, der er indberettet på akut overdosering, inkluderer kvalme, opkastning, diarré, mucositis, gastrointestinal irritation, blødning, knoglemarvsdepression og respirationssvigt. Medicinsk behandling af overdosering består af individuelt tilpassede terapeutiske og støttende interventioner rettet mod korrektion af tilstedeværende kliniske manifestationer, samt at forebygge deres potentielle komplikationer.

Der er ingen kendt antidot i tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Teysuno er et oralt, anti-cancer lægemiddel med fluoropyrimidin. Det er en fast dosiskombination af tre aktive stoffer: Tegafur – som efter absorption konverteres til anti-cancer stoffet 5-FU, gimeracil – en DPD-hæmmer (dihydropyrimidin-dehydrogenase) som forebygger kroppens degradering af 5-FU, og oteracil – en OPRT-hæmmer (orotat phosphoribosyltransferase), der reducerer aktiviteten af 5-FU i normale gastrointestinale slimhinder. Kombinationen af tegafur, gimeracil og oteracil blev sat til 1:0.4:1 molar ratio som optimalt for at opretholde eksponering for 5-FU og dermed bevare antitumor aktivitet, mens den toksicitet, der alene er associeret med 5-FU, reduceres.

Tegafur er et pro-drug af 5-FU med god oral biotilgængelighed. Efter peroral indgivelse konverteres tegafur gradvist til 5-FU in vivo, hovedsageligt af CYP2A6-enzymaktivitet i leveren. 5-FU metaboliseres af leverenzymet DPD. 5-FU aktiveres inden i cellerne ved fosforylering til dets aktive metabolit, 5-fluoro-deoxyuridine-monophosphate (FdUMP). FdUMP og reduceret folat bindes til thymidylatsyntase, hvilket fører til dannelse af et ternært kompleks, som hæmmer DNA-syntese. Derudover inkorporeres 5-fluorouridine-triphosphate (FUTP) i RNA, hvilket hæmmer RNA-funktioner.

Gimeracil hæmmer metabolismen af 5-FU ved reversibelt og selektivt at hæmme DPD, det primære metaboliske enzym for 5-FU, så højere plasmakoncentrationer af 5-FU kan opnås med indgift af en lavere dosis tegafur.

Efter peroral indgift blev oteracil distribueret ved høje koncentrationer i normalt væv i gastrointestinalkanalen, mens betydeligt lavere koncentrationer sås i blod og tumorvæv under dyreforsøg.

Farmakodynamisk virkning

I et dosisescalierende forsøg til sammenligning af tolerabiliteten af 5-FU ved behandling med Teysuno og tegafur + gimeracil (intet oteracil) kunne 25 mg/m² dosisniveauet ikke opnås uden oteracil på grund af forekomsten af dosisbegrænsende toksiciteter (grad 3 diarré hos 2 patienter og hjerte-/respirationsstop hos 1 patient) i behandlingsarmen med tegafur + gimeracil. Den farmakokinetiske profil af 5-FU var den samme både med og uden oteracil.

Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (C_{maks}) af 5-FU og arealet under koncentration/tid-kurven (AUC) var ca. 3 gange højere efter indgift af Teysuno end efter indgift af tegafur alene, på trods af en 16 gange lavere Teysuno-dosis (50 mg tegafur) i sammenligning med tegafur alene (800 mg), hvilket tilskrives gimeracils hæmning af DPD. Den maksimale plasmakoncentration af uracil blev observeret efter 4 timer, medens plasmakoncentrationerne faldt til baseliniveauet inden for ca. 48 timer efter dosering, hvilket indikerer reversibiliteten af gimeracils hæmning af DPD.

Et forsøg med virkningen af Teysuno på repolarisation af hjertet, der blev udført hos patienter med fremskreden cancer, opfyldte definitionen på et negativt forsøg i henhold til retningslinjerne fra International Conference on Harmonisation (ICH). Der sås intet konsekvent forhold mellem absolutte værdier for QTcF-intervaller eller ændring fra baselinéværdier og maksimal plasmakoncentration af Teysuno-komponenter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et fase I-forsøg fastsatte det nuværende regime ved at evaluere kohorter af Teysuno og cisplatin på 30 mg/m² og 60 mg/m² (observerede, dosisbegrænsende toksiciteter var træthed, diarré og dehydrering), 25 mg/m² og 60 mg/m² samt 25 mg/m² og 75 mg/m². På trods af at der blev observeret dosisbegrænsende toksiciteter i den sidste kohorte, blev cisplatindosis ikke øget over 75 mg/m².

I fase III FLAGS forsøget var der intet åbenbart forhold mellem AUC for 5-FU (Teysono/cisplatin-armen) og koncentrationen af 5-FU (5-FU/cisplatin-armen) under behandlingsforløb 1 og effektresultaterne af den samlede overlevelse eller progressionsfri overlevelse.

Der blev udført et fase I-studie for at evaluere farmakokinetikken af de aktive stoffer i Teysuno og

deres metabolitter hos cancerpatienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. I dette studie blev antitumoraktivitet målt som bedste samlede tumorrespons. Størstedelen af patienterne (70,4 %) havde "stabil sygdom" som bedste respons (baseret på undersøgerens vurdering ud fra RESIST-kriterier), og 29,6 % af patienterne havde "progressiv sygdom" som bedste samlede respons. Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksicitet i den første behandlingscyklus.

Fremskreden ventrikelcancer

Data fra et multicenter, multinationalt (eksklusive Asien), randomiseret, kontrolleret, åbent, klinisk fase III forsøg (FLAGS) understøtter brug af Teysuno i kombination med cisplatin til behandling af patienter med fremskreden ventrikelcancer. I dette forsøg blev 521 patienter randomiseret til behandling med Teysuno (25 mg/m² peroralt to gange dagligt i 21 dage efterfulgt af en hvileperiode på 7 dage) og cisplatin (75 mg/m² intravenøs infusion en gang hver 4. uge), og 508 patienter blev randomiseret til behandling med 5-FU (1000 mg/m²/døgn som kontinuerlig intravenøs infusion på dag 1 til og med 5, gentaget hver 4. uge) og cisplatin (100 mg/m² som intravenøs infusion på dag 1, gentaget hver 4. uge). Patientkarakteristika er anført i tabel 10.

Tabel 10: Demografi og baseline karakteristika af patienter i FLAGS forsøget

	Teysono + cisplatin 75 mg/m² (N=521)	5-FU + cisplatin 100 mg/m² (N=508)
Køn, n (%)		
Mænd	382 (73)	347 (68)
Kvinder	139 (27)	161 (32)
Alder, år		
Median (Range)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Race, n (%)		
Kaukasier	447 (86)	438 (86)
Sort eller afrikansk amerikansk	5 (1,0)	7 (1,4)
Asiatisk	4 (0,8)	4 (0,8)
Indianere og inuitter fra Alaska	4 (0,8)	6 (1,2)
Andre	61 (12)	53 (10)
ECOG performance status, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokalisation af primær læsion, n (%)		
Ventrikeln		
Overgangen mellem ventrikel og oesophagus	438 (84)	417 (82)
Begge	82 (16)	88 (17)
	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatisk sygdom, n (%)		
≥2 metastatiske steder	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Med hensyn til det primære endpoint overlevelse, var Teysuno i kombination med cisplatin non-inferior sammenlignet med 5-FU i kombination med cisplatin (se tabel 11). På tidspunktet for den primære analyse var den mediane follow-up for overlevelse i det fulde analysesæt 18,3 måneder.

Tabel 11: Overlevelse og progressionsfri overlevelse i FLAGS

Endepunkt Population	Teysono + cisplatin		5-FU + cisplatin		
	N	Median [95 % KI], måneder	N	Median [95 % KI], måneder	KI]
Overlevelse					
Intention to treat	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Fuldt analysesæt	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Progressionsfri overlevelse					
Fuldt analysesæt	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

KI = konfidensinterval, fuldt analysesæt = alle randomiserede, behandlede patienter analyseret som efter tildelt behandling

(primær analysepopulation)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Teysuno i alle undergrupper af den pædiatriske population ved gastrisk adenocarcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Metastatisk colorektal cancer efter skift til Teysuno, når fortsat behandling med et andet fluoropyrimidin ikke er mulig på grund af hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet.

I et europæisk kohortestudie med 200 patienter, der skiftede fra 5-FU- eller capecitabin-baseret behandling på grund af kardiotoxicitet for at fortsætte med Teysuno-baseret behandling, er der en undergruppe af patienter med metastatisk colorektal cancer (n=53). I denne mCRC-undergruppe kunne størstedelen af patienterne (92 %) skifte sikkert til Teysuno og fortsætte behandlingen uanset behandlingskombinationerne. Tilbagevendende kardiotoxicitet blev observeret hos 8 % (alle grad 1). Med dette skift kunne 100 % af patienterne fuldføre deres planlagte kemoterapi. For CRC-patienterne med metastatisk sygdom var den gennemsnitlige samlede overlevelse i øvrigt 26 måneder (95 % CI, 22-31) og den 5-årige overlevelsesrate 12 %.

I et retrospektivt kohortestudie med 47 patienter med metastatisk colorektal cancer fra det hollandske colorektal cancer-register (PLCRC) med skift til S-1 på grund af capecitabin-induceret hånd-fod-syndrom (n=36) eller kardiotoxicitet (n=10) var gennemsnitstiden fra initiering af behandling med capecitabin til første dokumenterede sygdomsprogression efter initiering af behandling med S-1 414 dage (95 % konfidensinterval, 332-568 dage).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for enkelt- og flerdosis af Teysuno i kombination med cisplatin blev evalueret i tre forsøg. Atten yderligere farmakokinetiske forsøg blev udført med det relevante regime som monoterapi. Alle forsøg blev udført med cancerpatienter.

Absorption

Efter indgift af en enkeltdosis på 50 mg Teysuno (udtrykt som tegafurindhold) hos mennesker (ca. 30 mg/m² baseret på en legemsoverflade på 1,56 til 2,10 m² for den typiske patient, N=14) var den mediane T_{maks} for Teysuno-komponenterne tegafur, gimeracil og oteracil hhv. 0,5, 1,0 og 2,0 timer, den gennemsnitlige ± standardafvigelse (SD) AUC_{0-inf} og C_{maks} var 14595 ± 4340 ng.t/ml og 1762 ± 279 ng/ml for tegafur, 1884 ± 640 ng.t/ml og 452 ± 102 ng/ml for gimeracil, 556 ± 281 ng.t/ml og 112 ± 52 ng/ml for oteracil. Den gennemsnitlige T_{maks} for 5-FU var 2,0 timer, og den gennemsnitlige AUC_{0-inf} og C_{maks} var 842 ± 252 ng.t/ml og 174 ± 58 ng/ml. Niveauer af tegafur, gimeracil, oteracil og 5-FU var kvantificerbare i 10 timer efter dosis. Efter indgift af 30 mg/m² doser opnås steady-state for tegafur, gimeracil og oteracil senest på dag 8.

Efter multiple doser (30 mg/m², udtrykt som tegafurindhold, to gange dagligt i 14 dage, N=10) var den mediane T_{maks} af tegafur, gimeracil og oteracil hhv. 0,8, 1,0 og 2,0 timer, og den tilsvarende gennemsnitlige ± SD AUC_(0-12t) og C_{maks} var 19967 ± 6027 ng.t/ml og 2970 ± 852 ng/ml for tegafur, 1483 ± 527 ng.t/ml og 305 ± 116 ng/ml for gimeracil og 692 ± 529 ng.t/ml og 122 ± 82 ng/ml for oteracil. Den mediane T_{maks} for 5-FU var 2,0 timer, og den gennemsnitlige AUC_(0-12t) og C_{maks} var hhv. 870 ± 405 ng.t/ml og 165 ± 62 ng/ml.

Indgift af Teysuno efter indtagelse af mad resulterede i reduceret AUC_{0-inf} for oteracil på ca. 71 % og gimeracil på ca. 25 % i forhold til fastende indgift. Samtidig indgift af en protonpumpehæmmer (PPI) reducerede madens virkning på den farmakokinetiske profil af oteracil, men ikke med så tilstrækkelig margin at madens virkning helt kan udelukkes. Der var et fald på 15 % i AUC_{0-inf} for 5-FU efter indtagelse af mad kontra i fastende tilstand, og eksponering for tegafur blev ikke ændret af mad (dermed påvist mangel på virkning fra mad).

Gennemsnitlig AUC_{0-inf} og C_{maks} for 5-FU var ca. 3 gange større efter indgift af Teysuno (50 mg udtrykt som tegafurindhold) end efter indgift af tegafur alene (800 mg), mens AUC_{0-inf} og C_{maks} værdier for 5-FU metabolitten α -fluoro- β -alanin (FBAL) var ca. 15 til 22 gange lavere efter indgift af Teysuno end efter indgift af tegafur.

Oteracilkomponenten i Teysuno påvirkede ikke de farmakokinetiske profiler af 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL og uracil. Gimeracilkomponenten påvirkede ikke den farmakokinetiske profil af tegafur.

Fordeling

Oteracil, gimeracil, 5-FU og tegafur var hhv. 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % og 52,3 % proteinbundet. Proteinbinding i humant serum var ikke afhængigt af koncentration over et interval på 0,1 til 1,0 μ g/ml for oteracil, gimeracil og 5-FU og 1,2 til 11,8 μ g/ml for tegafur.

Der foreligger ingen kliniske data om distributionen af Teysunos radiomærkede komponenter. Selvom der ikke foreligger data om intravenøs brug af Teysuno hos mennesker, kan distributionsvolumen groft estimeres ud fra den åbenbare distributionsvolumen og data over urinudskillelse som 16 l/m², 17 l/m² og 23 l/m² for hhv. tegafur, gimeracil og oteracil.

Biotransformation

Den vigtigste metaboliske vej for tegafur er gennem konvertering til 5-FU via CYP2A6 i leveren, hvor gimeracil var stabil i humant leverhomogenat (S9 fraktion) med adenosin 3'-phosphat 5'-phosphosulphate lithiumsalt (PAPS, en kofaktor for sulfotransferase) eller nicotinamid adenin

dinucleotid phosphat (NADPH). Baseret på resultater af *in-vitro*-forsøg degraderes en del af oteracil ikke-enzymatisk til 5-azauracil (5-AZU) af gastrisk væske og konverteres derefter til cyanurinsyre (CA) i mave-tarm-kanalen. 5-AZU og CA hæmmer ikke OPRT-enzymaktivitet. Kun en lille mængde oteracil metaboliseres i leveren på grund af dets lave permeabilitet.

In-vitro-evaluering med humane levermikrosomer tydede på, at hverken tegafur, gimeracil eller oteracil viste nogen relevant hæmmende virkning på enzymaktiviteten af de cytokrom P450 isoformer, der blev testet (dvs. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4).

In-vitro-evaluering med primære dyrkninger af humane hepatocytter tydede på, at tegafur (0,7-70 µM), gimeracil (0,2-25 µM) og oteracil (0,04-4 µM) kun havde ringe eller ingen virkning på den metaboliske aktivitet af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4/5.

Ved at bruge plasmakoncentrationer af uracil til at vurdere DPD-aktiviteten i kliniske forsøg blev der ikke observeret markerede ændringer i plasmakoncentrationerne af uracil efter indgift af en enkelt dosis 800 mg tegafur, mens plasmakoncentrationerne af uracil øgedes markant efter indgift af en enkelt dosis 50 mg Teysuno (hvilket viser gimeracils hæmning af DPD). Efter indgift af både enkelt-dosis (50 mg) og flerdosis (30 mg/m² to gange dagligt) af Teysuno hos mennesker blev maksimale uracilkoncentrationer observeret ca. 4 timer efter dosis, hvilket viser DPD-hæmningen. Den samme hæmning blev set efter enkelt- og flerdosis. Plasmakoncentrationerne af uracil returnerede til baselineniveauer ca. 48 timer efter dosis, hvilket tyder på, at gimeracils hæmning af DPD reverseres.

Elimination

Hos mennesker var den umiddelbare terminale eliminationshalveringstid ($T_{1/2}$) af 5-FU, der blev observeret efter indgift af Teysuno (indeholdende tegafur, et 5-FU pro-drug) længere (ca. 1,6-1,9 timer) end den, der tidligere var indberettet efter intravenøs indgift af 5-FU (10 til 20 minutter). Efter en enkelt-dosis Teysuno varierede $T_{1/2}$ -værdier fra 6,7 til 11,3 timer for tegafur, fra 3,1 til 4,1 timer for gimeracil og fra 1,8 til 9,5 timer for oteracil.

Efter en enkelt-dosis Teysuno blev ca. 3,8 % til 4,2 % af indgivet tegafur, 65 % til 72 % af indgivet gimeracil og 3,5 % til 3,9 % af indgivet oteracil udskilt uændret i urinen. Blandt metabolitterne blev 9,5 % til 9,7 % af indgivet tegafur udskilt i urinen som 5-FU og ca. 70 % til 77 % som FBAL, hvilket udgør ca. 83 % til 91 % af den indgivne dosis Teysuno (total tegafur + 5-FU + FBAL). Gimeracil påvirkede ikke renal clearance af tegafur, FBAL og 5-FU efter indgift af Teysuno i sammenligning med clearance efter indgift af tegafur alene.

Linearitet/non-linearitet

I et japansk fase I-forsøg, der anvendte 5 dosisgrupper med doser fra 25 til 200 mg/patient, var der en dosisproportional øgning af eksponeringen for tegafur, gimeracil og oteracil. Den øgede eksponering for 5-FU havde tendens til at være større end proportional med øgningen af tegafurdosen.

Farmakokinetik hos specifikke populationer

En farmakokinetisk populationsanalyse af Teysuno-komponenter og -metabolitter vurderede påvirkningen fra forskellige faktorer, inklusive køn, alder, kost, etnicitet (kaukasier vs. asiatisk), nyrefunktion og leverfunktion hos 315 patienter. Nyrefunktion, vist ved creatinin-clearance, var den primære faktor, der påvirkede eksponeringen for gimeracil og eksponeringen for 5-FU. Efterhånden som nyrefunktionen blev nedsat, var der en øgning af steady state-eksponeringen for 5-FU. Denne analyse viste også, at trenden i ændringer af Teysunos farmakokinetik, der blev observeret med stigende alder, var relateret til ændringer i nyrefunktionen, målt ved creatinin-clearance.

Nedsat nyrefunktion

I et fase I-forsøg med Teysuno som monoterapi, der undersøgte farmakokinetikken af komponenter og metabolitter hos patienter med normal og nedsat nyrefunktion, havde patienter med mildt nedsat nyrefunktion (CrCl 51 til 80 ml/min.), der fik samme monoterapidosis på 30 mg/m² to gange dagligt (den maksimale tolererede dosis ved monoterapi) som patienter med normal nyrefunktion (CrCl >80 ml/min) en stigning i den gennemsnitlige 5-FU AUC_{0-inf} i forhold til de normale patienter. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 til 50 ml/min.), som fik en reduceret dosis på 20 mg/m² to gange dagligt, viste ingen signifikant stigning i gennemsnitlig 5-FU AUC_{0-inf} i forhold til den normale gruppe. Stigningen i eksponeringen for 5-FU hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion i dette forsøg sammen med resultaterne af simulation i den farmakokinetiske populationsanalyse tyder på, at en Teysuno-dosis på 25 mg/m² to gange dagligt hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion kunne opnå plasmakoncentrationer af 5-FU, der var den samme som hos patienter med normal nyrefunktion, der fik 30 mg/m² to gange dagligt som monoterapi, og også som hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der fik 20 mg/m² to gange dagligt.

Efter en reduceret dosis Teysuno på 20 mg/m² administreret én gang dagligt til gruppen med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) var enkelt dosis-AUC_{0-inf} og flerdosis-AUC_{0-τ}-værdier for 5-FU ca. dobbelt så høje i gruppen med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med værdierne, der blev observeret i gruppen med normal nyrefunktion, der fik 30 mg/m² to gange dagligt. Derfor forventes den daglige eksponering for 5-FU at være sammenlignelig i disse grupper, da den daglige eksponering hos patienter i gruppen med svært nedsat nyrefunktion er baseret på administration af Teysuno én gang dagligt, mens den daglige eksponering for 5-FU hos patienter med normal nyrefunktion er baseret på administration af Teysuno to gange dagligt. Det skal dog bemærkes, at eksponeringen for 5-FU kan være variabel og uventet højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da den kan påvirkes af fluktuationer i nyrefunktionen hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Der var ingen signifikante forskelle i AUC for 5-FU, tegafur, gimeracil eller oteracil efter indgift af enten enkelt- eller flerdosis Teysuno 30 mg/m² to gange dagligt hos patienter med mildt, moderat eller svært nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Efter indgift af enkelt dosis var der et statistisk signifikant fald i 5-FU og gimeracil C_{maks} for gruppen med svært nedsat leverfunktion i forhold til den normale gruppe, men denne forskel kunne ikke observeres efter indgift af multiple doser.

Etniske forskelle

Et fase I-forsøg undersøgte farmakokinetikken af Teysuno som monoterapi hos asiatiske (kinesiske/malaysiske) og kaukasiske (amerikanske) patienter. Konsekvent med den lavere CYP2A6-aktivitet hos asiatiske patienter var tegafur AUC₀₋₁₂ højere og T_{1/2} længere hos den asiatiske gruppe i sammenligning med gruppen af kaukasiske patienter. Gimeracil og uracil AUC₀₋₁₂ værdier var sammenlignelige for de to grupper, hvilket tyder på, at DPD-hæmning var ens hos gruppen af asiatiske og hos gruppen af kaukasiske patienter. Forskellen i eksponering for 5-FU var ikke statistisk signifikant mellem de to grupper. Oteracil AUC₀₋₁₂ hos den asiatiske gruppe var ca. halvdelen af samme hos gruppen af kaukasiske patienter, men denne forskel var ikke statistisk signifikant på grund af dens store individuelle variabilitet.

Forsøg med japanske patienter har tydet på en virkning af CYP2A6*4 polymorfisme på farmakokinetikken af Teysuno. Selvom CYP2A6-varianter er associeret med farmakokinetisk variabilitet af tegafur, er AUC for gimeracil, som er påvirket af nyrefunktionen, den vigtigste determinant i den farmakokinetiske variabilitet af 5-FU. I fase III (FLAGS) forsøget var AUC for tegafur signifikant højere hos patienter med CYP2A6*4 allelen, men der blev ikke fundet nogen signifikant forskel for AUC for 5-FU og for forekomsten af bivirkninger. Derfor lader forskelle i CYP2A6 polymorfisme hos den asiatiske og vestlige population ikke til at være den vigtigste determinant for forskelle i MTD mellem populationer. Der foreligger imidlertid begrænsede data om CYP2A6*4/*4 genotype hos japanske patienter i behandling med Teysuno, der tyder på signifikant

reducerede 5-FU-niveauer hos denne subpopulation. Der kan ikke gives rådgivning vedrørende dosering for denne subpopulation. Denne CYP2A6*4 allel er ikke almindelig hos den kaukasiske population.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske forsøg med Teysuno hos børn.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsforsøg med gentagen dosering hos rotter, hunde og aber producerede ændringer, der typisk associeres med indgift af et anti-cancer lægemiddel, der fremkalder cytotoxiske virkninger på populationer med hurtigt delende celler, såsom anæmi, reduktion i immun- og fordøjelsessystemets funktion, afbrydelse af spermatogenese og atrofi af forplantningsorganerne hos hanner og hunner.

Behandling med Teysuno producerede forskellige hudpåvirkninger hos rotter (keratose af fodpuder og hale) og hunde (hudskorper og erosioner). Derudover blev der observeret hyperpigmentering af huden og øjnene og corneauklarhed hos hunde og katarakt hos rotter efter gentagne doser. Disse ændringer var reversible.

Teysuno lader ikke til at påvirke fertiliteten hos han- og hunrotter. Men indgift på et vilkårligt tidspunkt efter konception resulterede i en række eksterne, viscerale og skeletale abnormaliteter hos rotte- og kaninfostre. Der er derfor en højere risiko for udvikling af toksicitet ved kliniske doser, primært pga. tegafur (5-FU) og i mindre grad pga. oteracil.

Teysuno var ikke karcinogent hos hverken rotter eller mus. Teysuno blev fundet ikke at være mutagen ved testning med *in-vitro* Ames analysen. Teysuno var klastogen *in-vitro* ved brug af lungeceller fra kinesiske hamstre, og var svagt klastogen *in-vivo* i knoglemarv fra mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Laktose monohydrat
Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)
Natriumlaurylsulphat
Talkum

Blæk

Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Indigocarmin (E132)
Carnaubavoks
Bleget shellac
Glyceryl monooleat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PCTFE/PVC/Al uigennemsigtige blisterpakninger à 14 kapsler. Hver pakning indeholder enten 42 kapsler eller 84 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vask hænderne efter håndtering af kapslerne.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14 marts, 2011

Dato for seneste fornyelse: 19 november, 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg hårde kapsler
Tegafur/gimeracil/oteracil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Teysuno hårde kapsler indeholder også lactose.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler.

42 kapsler
84 kapsler
126 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

<PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Nordic Group B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg hårde kapsler
Tegafur/gimeracil/oteracil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Teysuno hårde kapsler indeholder også lactose.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler.

42 kapsler

84 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

<PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Nordic Group B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Teysuno til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Teysuno
3. Sådan skal du tage Teysuno
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Teysuno indeholder de aktive stoffer tegafur, gimeracil og oteracil.

Teysuno er et fluoropyrimidin, en lægemiddelklasse der hedder ”antineoplastiske midler”. Disse stopper væksten af cancerceller.

Teysuno ordineres af læger til:

- Behandling af voksne med fremskreden mavekræft (ventrikelcancer) og tages sammen med cisplatin, et andet lægemiddel mod cancer.
- Behandling af kræft i tyktarm og endetarm, der har spredt sig (dannet metastaser), og hvor det ikke er muligt at fortsætte med et andet fluoropyrimidin (kræftbehandling fra samme lægemiddelgruppe som Teysuno) på grund af bivirkninger på huden på hænder eller fødder (hånd-fod-syndrom) eller på hjertet. Hos sådanne patienter anvendes Teysuno alene eller i kombination med andre lægemidler mod kræft.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Teysuno

Tag ikke Teysuno:

- hvis du er allergisk over for tegafur, gimeracil, oteracil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Teysuno (angivet i afsnit 6).
- hvis du tager andre fluoropyrimidin anti-cancer lægemidler såsom fluorouracil og capecitabin eller har haft alvorlige og uventede bivirkninger på grund af fluoropyrimidiner.
- hvis du ved, at du ikke har nogen aktivitet af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (fuldstændig DPD-mangel)
- hvis du er gravid eller ammer
- hvis du har en alvorlig blodsygdom
- hvis du har en nyresygdom, der kræver dialyse
- hvis du bliver behandlet på nuværende tidspunkt eller inden for de sidste 4 uger har været behandlet med brivudin som en del af herpes zoster (skoldkopper eller helvedesild) behandling.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Teysuno, hvis du har:

- en blodsygdom
- en nyresygdom
- mave- og/eller tarmproblemer såsom smerter, diarré, opkastning eller dehydrering
- en øjensygdom såsom tørre øjne eller øget tåreflåd
- en eksisterende eller tidligere infektion i leveren med hepatitis B-virus, da lægen så muligvis vil kontrollere dig nøjere
- en delvis mangel på aktivitet af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)
- et familiemedlem, som har delvis eller fuldstændig mangel på enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)

DPD-mangel: DPD-mangel er en genetisk tilstand, der ikke sædvanligvis forbindes med sundhedsproblemer, medmindre du får visse lægemidler. Hvis du har DPD-mangel og tager Teysuno, har du øget risiko for alvorlige bivirkninger (angivet under pkt. 4 Bivirkninger). Det anbefales, at du testes for DPD-mangel før start på behandling. Hvis du ingen enzymaktivitet har, må du ikke tage Teysuno. Hvis du har en reduceret enzymaktivitet (delvis mangel), kan lægen ordinere en reduceret dosis. Hvis du har negative testresultater for DPD-mangel, kan der stadig forekomme alvorlige og livstruende bivirkninger.

Børn og unge

Teysono anbefales ikke til børn under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Teysuno

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Du må ikke tage brivudin (et lægemiddel mod virus til behandling af helvedesild eller skoldkopper) samtidig med at du får Teysuno-behandling (dette gælder også perioder, hvor du holder pause og ikke tager Teysuno kapsler). Hvis du har taget brivudin, skal du vente mindst 4 uger efter endt behandling med brivudin, før du må starte behandling med Teysuno. Se også afsnittet 'Tag ikke Teysuno'.

Du skal også være særlig forsigtig, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- andre fluoropyrimidinbaserede lægemidler såsom flucytosin, et middel mod svampevækst/-infektion. Teysuno kan ikke erstattes af andre fluoropyrimidinbaserede lægemidler
- hæmmere af enzymet CYP2A6, som aktiverer Teysuno, såsom tranylcypromin og methoxsalen
- folinsyre (bruges ofte ved kemoterapi med methotrexat)
- blodfortyndende lægemidler: coumarin antikoagulanter såsom warfarin
- medicin til behandling af epileptiske kramper/anfald eller rysten, såsom phenytoin
- medicin mod urinsyreigt såsom allopurinol

Brug af Teysuno sammen med mad og drikke

Teysono skal tages mindst en time inden eller en time efter et måltid.

Graviditet og amning

Du skal fortælle det til lægen eller på apoteket inden behandlingen, hvis du er gravid, hvis du tror, du er gravid, eller hvis du har planer om at blive gravid. Du må ikke tage Teysuno, hvis du er gravid, eller hvis du tror, at du måske er gravid.

Du skal bruge prævention under behandlingen med Teysuno og op til 6 måneder efter behandlingen. Hvis du bliver gravid i løbet af det tidsrum, skal du fortælle det til lægen.

Du må ikke amme, hvis du tager Teysuno.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik og arbejdssikkerhed

Vær forsigtig når du kører bil eller motorcykel eller betjener maskiner. Teysuno kan gøre dig træt, give dig kvalme eller sløret syn. Tal med lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Teysuno indeholder

lactose (et sukkerstof). Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte din læge, inden du begynder at tage denne medicin.

3. Sådan skal du tage Teysuno

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis du skal tage, hvornår du skal tage den, og hvor længe du skal tage den. Din dosis Teysuno vil blive fastsat af din læge på grundlag af din højde og vægt. Din læge kan nedsætte dosen, hvis du får alvorlige bivirkninger.

Teysuno-kapslerne skal synkes med vand mindst 1 time inden eller 1 time efter et måltid. Teysuno skal tages to gange dagligt (morgen og aften).

Til behandling af mavekræft:

Teysuno-kapsler skal normalt tages i 21 dage efterfulgt af en hvileperiode på 7 dage (hvor der ikke tages nogen kapsler). Denne periode på 28 dage udgør ét behandlingsforløb. Behandlingsforløbene gentages.

Teysuno vil blive givet sammen med et andet anti-cancer lægemiddel, der hedder cisplatin. Behandlingen med cisplatin vil blive stoppet efter 6 behandlingsforløb. Behandlingen med Teysuno kan fortsættes efter, at behandlingen med cisplatin er stoppet.

Til behandling af kræft i tyktarm eller endetarm, der har spredt sig:

Teysuno-kapsler skal normalt tages i 14 dage efterfulgt af en hvileperiode på 7 dage (hvor der ikke tages nogen kapsler). Denne periode på 21 dage udgør ét behandlingsforløb. Behandlingsforløbene gentages.

Afhængigt af din behandling kan Teysuno blive givet sammen med andre lægemidler mod kræft (cisplatin, oxaliplatin, irinotecan eller bevacizumab).

Hvis du har taget for meget Teysuno

Hvis du tager flere kapsler, end du har fået anvist, skal du straks kontakte din læge.

Hvis du har glemt at tage Teysuno

Du må ikke tage den glemte dosis overhovedet, og du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt i stedet med den sædvanlige doseringsplan og spørg din læge.

Hvis du holder op med at tage Teysuno

Der er ingen bivirkninger ved at stoppe behandlingen med Teysuno. Hvis du får blodfortyndende medicin eller anfaldsmedicin, skal lægen eventuelt justere dosis af lægemidlerne, når du stopper med at tage Teysuno.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Selvom patienterne selv kan identificere visse symptomer som bivirkninger, skal der en blodprøve til for at identificere visse andre symptomer. Lægen vil tale med dig om dette og forklare de mulige risici og fordele ved behandlingen.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) omfatter:

- **Diarré, kvalme, opkastning, forstoppelse**
 - Hvis du har diarré flere end 4 gange på en dag eller midt om natten, eller hvis du har ondt i munden samtidig med, at du har diarré, **skal du stoppe med at tage Teysuno og kontakte lægen med det samme.**
 - Hvis du har diarré, skal du undgå fiberholdig, fed og krydret mad.
 - Drik masser af væske mellem måltiderne for at erstatte den mistede væske og forhindre dehydrering, lav blodmængde og ubalance af salte og kemikalier i blodet.
 - Hvis du får kvalme og kaster en dosis medicin op, skal du fortælle det til lægen. Du må ikke tage en ny dosis som erstatning for den, du har kastet op.
 - Hvis du kaster op mere end to gange på 24 timer, **skal du holde op med at tage Teysuno og kontakte lægen med det samme.**

 - Sådan kan du forebygge kvalme og opkastning:
 - Læg dig ned eller træk vejret dybt, hvis du får kvalme
 - Undgå stramt tøj

- **Lavt antal røde blodlegemer,** der medfører anæmi
 - Du kan få symptomer såsom kolde hænder og fødder, bleghed, mathed, træthed, kortåndethed.
 - Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, må du ikke overanstrenge dig eller arbejde for hårdt, og du skal sørge for at sove og hvile rigeligt.

- **Lavt antal hvide blodlegemer,** der medfører øget risiko for alvorlig lokal infektion (f.eks. i munden, lungerne eller urinen) eller blodinfektion
 - Du kan få symptomer såsom feber, kulderystelser, hoste, ondt i halsen.
 - Hvis du har 38,5 °C eller højere feber, **skal du holde op med at tage Teysuno og kontakte lægen med det samme.**
 - For at undgå infektion bør du holde dig fra steder med mange mennesker, gurgle hals når du kommer hjem og vaske hænder inden måltider og før og efter toiletbesøg.

- **Lavt antal blodplader,** der medfører en øget blødningsrisiko:
 - Hvis du bløder fra huden, munden (når du børster tænder), næsen, lufttrøret, maven, tarmene osv., **skal du holde op med at tage Teysuno og kontakte lægen med det samme.**
 - Blødning kan forebygges ved at undgå hårdt arbejde eller anstrengende sport, så du undgår skader og blå mærker. Bær løstsiddende tøj for at beskytte huden. Vær forsigtig, når du børster tænder og pudser næse.

- **Tab af appetit (anoreksi)** kan medføre vægttab og dehydrering
 - Du kan blive dehydreret, hvis du ikke spiser nok og/eller drikker nok vand.
 - Hvis du bliver dehydreret, kan du få symptomer såsom mundtørhed, svækkelse, tør hud, svimmelhed, kramper
 - Prøv at spise hyppige, små måltider. Undgå fed mad og mad, der lugter kraftigt. Forsøg at spise så meget, du kan, så du kan få tilstrækkeligt med ernæring - også selvom du ikke er sulten.
 - Hvis du er træt eller har feber samtidig med, at du mister appetitten, skal du kontakte lægen med det samme.

- **Nervelidelser:** du kan få følelseløshed, prikken, smerter, unormale fornemmelser, svage muskler, rystelser eller besvær med at bevæge dig.

- **Svækkelse og træthed**, som kan være bivirkninger af andre lægemidler.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mellem 1 til 10 ud af 100 personer) omfatter:

- **Nerver:** Hovedpine, svimmelhed, søvnløshed, smagsændringer
- **Øjne:** Øjenproblemer, øget eller nedsat tåreflåd, synsforstyrrelser, alvorlig sygdom med blæredannelse i øjnene, slitage af øjets "overfladehud" (corneaerosion).
- **Ører:** Høreproblemer
- **Blodkar:** Højt eller lavt blodtryk, blodpropper i benene og lungerne
- **Lunger og næsepassage:** Kortåndethed, hoste
- **Mave og mund:** Mundtørhed, sår i mund, hals og spiserør, hikke, mavesmerter, mavebesvær, mave- eller tarminflammation, hul på mave, tyndtarm og tyktarm.
- **Lever:** Gulvarvning af øjne og hud, ændringer i blodprøver der viser, hvordan leveren fungerer.
- **Hud:** Hårtab, kløe, udslæt (eller hudbetændelse, hudreaktion), tør hud, hånd-og-fod-reaktion (smerter, hævelse og rødme af hænder og/eller fødder), mørke hudområder
- **Nyrer:** Mindre urinvæmde, ændringer i blodprøver der viser, hvordan nyrerne fungerer, nedsat nyrefunktion og nyresvigt
- **Andet:** kulderystelser, vægttab, hævelse i særlige områder og smerter i muskler og knogler

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 1.000 personer) omfatter:

- **Psykisk:** Se og høre ting der ikke er der, personlighedsændring, manglende evne til at sidde stille, forvirring, nervøsitet, depression, seksuel dysfunktion
- **Nerver:** Stemmelifelser, manglende evne til at tale og forstå ord, hukommelsesproblem, usikker gang, balanceproblemer, svækkelse i den ene side af kroppen, søvnighed, nervebetændelse, forvrænget lugtesans, dysfunktion i hjernen, besvimelse, bevidsthedstab, slagtilfælde, anfald
- **Øjne:** Kløende og røde øjne, allergisk reaktion i øjnene, nedsænket øjenlåg
- **Ører:** Vertigo, tilstoppet øre, ubehag i øret
- **Hjerte:** Uregelmæssigt eller hurtigt hjerteslag, brystmerter, ansamling af væske rundt om hjertet, hjertetilfælde, hjertesvigt
- **Blodkar:** Inflammation af en vene, hedetur
- **Lunger og næsepassage:** Løbende næse, stemmelidelse, stoppet næse, rødme i svælget, høfeber
- **Mave og mund:** Sure opstød, øget spytafgivelse, mange bøvse, inflammation af læber, mave-tarm-lidelse, mundsmerter, unormale muskelsammentrækninger i spiserøret, blokering i mave og tarm, mavesår, retroperitoneal fibrose (aragtig bindevævsforandring bag bughulen), skøre tænder, synkebesvær, sygdom i spytkirtler, hæmoroïder
- **Hud:** Tab af hudfarve, afskallende hud, kraftig kropsbehåring, skrumpning af negle, kraftig svedafsondring
- **Generelt:** Generel forværring af tilstand, vægtøgning, rødme og hævelse på injektionsstedet, cancersmerter og blødning, organsvigt af flere organer
- **Ændringer i blodprøver:** Højt blodsukker, højt indhold af fedtstoffer i blodet, ændringer i blodstørkningstid, højt antal blodlegemer, lavt eller højt proteinindhold
- **Andet:** Hyppig vandladning, blod i urinen, nakkesmerter, rygsmarter, brystmerter, muskelspændthed eller kramper, hævede led, ubehag i arme og ben, muskelsvækkelse, gigbetændelse og gigtsmerter

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 10.000 personer) og meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos færre end 1 ud af 10.000 personer) omfatter:

- Akut leversvigt
- Betændelse i bugspytkirtlen
- Muskelnedbrydning

- Tab af lugtesans
- Solallergi
- Udbredte blodpropper og blødning
- Sygdom der påvirker den hvide substans i hjernen
- Alvorlig sygdom med blæredannelser på hud, mund og kønsorganer
- tilbagefald (reaktivering) af hepatitis B-infektion, hvis du tidligere har haft hepatitis B (en leverinfektion)

Tal med lægen, hvis du får nogle af bivirkningerne, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Hvis en eller flere af bivirkningerne bliver alvorlige, skal du holde op med at tage Teysuno og fortælle det til lægen med det samme.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Teysono indeholder:

- Aktive stoffer: Tegafur, gimeracil og oteracil.
Hver hård kapsel indeholder 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil og 11,8 mg oteracil (som monokalium).
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold: Lactosemonohydrat, magnesiumstearat
Kapselskal: Gelatine, rød jernoxid (E 172), titandioxid (E 171), natriumlaurylsulphat, talkum
Tryk: Rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), Indigocarmin (E 132), carnaubavoks, bleget shellac, glyceryl monooleat

Udseende og pakningsstørrelser

De hårde kapsler består af en hvid kapsel og en uigennemsigtig, brun kapselende med "TC448" præget i gråt. De fås i blisterkort á 14 kapsler.

Hver pakning indeholder enten 42 kapsler, 84 kapsler eller 126 kapsler

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41

2132 WT Hoofddorp
Holland

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

AMRING FARMA SRL,
Tel.: +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Nordic Pharma BV
Tel: +31 (0)85 48 35 871
info-nl@nordicpharma.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

AMRING FARMA SRL,
Tel.: +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AMRING FARMA SRL,
Tel.: +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika NORDIC

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Teysuno til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Teysuno
3. Sådan skal du tage Teysuno
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Teysuno indeholder de aktive stoffer tegafur, gimeracil og oteracil.

Teysuno er et fluoropyrimidin, en lægemiddelklasse der hedder "antineoplastiske midler". Disse stopper væksten af cancerceller.

Teysuno ordineres af læger til:

- Behandling af voksne med fremskreden mavekræft (ventrikelcancer) og tages sammen med cisplatin, et andet lægemiddel mod cancer.
- Behandling af kræft i tyktarm og endetarm, der har spredt sig (dannet metastaser), og hvor det ikke er muligt at fortsætte med et andet fluoropyrimidin (kræftbehandling fra samme lægemiddelgruppe som Teysuno) på grund af bivirkninger på huden på hænder eller fødder (hånd-fod-syndrom) eller på hjertet. Hos sådanne patienter anvendes Teysuno alene eller i kombination med andre lægemidler mod kræft.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Teysuno

Tag ikke Teysuno:

- hvis du er allergisk over for tegafur, gimeracil, oteracil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Teysuno (angivet i afsnit 6).
- hvis du tager andre fluoropyrimidin anti-cancer lægemidler såsom fluorouracil og capecitabin eller har haft alvorlige og uventede bivirkninger på grund af fluoropyrimidiner.
- ved, at du ikke har nogen aktivitet af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (fuldstændig DPD-mangel)
- hvis du er gravid eller ammer
- hvis du har en alvorlig blodsygdom
- hvis du har en nyresygdom, der kræver dialyse

- hvis du bliver behandlet på nuværende tidspunkt eller inden for de sidste 4 uger har været behandlet med brivudin som en del af herpes zoster (skoldkopper eller helvedesild) behandling.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Teysuno, hvis du har:

- en blodsygdom
- en nyresygdom
- mave- og/eller tarmproblemer såsom smerter, diarré, opkastning eller dehydrering
- en øjensygdom såsom tørre øjne eller øget tåreflåd
- en eksisterende eller tidligere infektion i leveren med hepatitis B-virus, da lægen så muligvis vil kontrollere dig nøjere
- en delvis mangel på aktivitet af enzymet dihydropyrimidinehydrogenase (DPD)
- et familiemedlem, som har delvis eller fuldstændig mangel på enzymet dihydropyrimidinehydrogenase (DPD)

DPD-mangel: DPD-mangel er en genetisk tilstand, der ikke sædvanligvis forbindes med sundhedsproblemer, medmindre du får visse lægemidler. Hvis du har DPD-mangel og tager Teysuno, har du øget risiko for alvorlige bivirkninger (angivet under pkt. 4 Mulige bivirkninger). Det anbefales, at du testes for DPD-mangel før start på behandling. Hvis du ingen enzymaktivitet har, må du ikke tage Teysuno. Hvis du har en reduceret enzymaktivitet (delvis mangel), kan lægen ordinere en reduceret dosis. Hvis du har negative testresultater for DPD-mangel, kan der stadig forekomme alvorlige og livstruende bivirkninger.

Børn og unge

Teysono anbefales ikke til børn under 18 år

Brug af anden medicin sammen med Teysuno

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Du må ikke tage brivudin (et lægemiddel mod virus til behandling af helvedesild eller skoldkopper) samtidig med at du får Teysuno-behandling (dette gælder også perioder, hvor du holder pause og ikke tager Teysuno kapsler). Hvis du har taget brivudin, skal du vente mindst 4 uger efter endt behandling med brivudin før du må starte behandling med Teysuno. Se også afsnittet 'Tag ikke Teysuno'.

Du skal også være særlig forsigtig, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- andre fluoropyrimidinbaserede lægemidler såsom flucytosin, et middel mod svampevækst/-infektion. Teysuno kan ikke erstattes af andre fluoropyrimidinbaserede lægemidler
- hæmmere af enzymet CYP2A6, som aktiverer Teysuno, såsom tranylcypromin og methoxsalen
- folinsyre (bruges ofte ved kemoterapi med methotrexat)
- blodfortyndende lægemidler: coumarin antikoagulanter såsom warfarin
- medicin til behandling af epileptiske kramper/anfald eller rysten, såsom phenytoin
- medicin mod urinsyreigt såsom allopurinol

Brug af Teysuno sammen med mad og drikke

Teysono skal tages mindst en time inden eller en time efter et måltid.

Graviditet og amning

Du skal fortælle det til lægen eller på apoteket inden behandlingen, hvis du er gravid, hvis du tror, du er gravid, eller hvis du har planer om at blive gravid. Du må ikke tage Teysuno, hvis du er gravid, eller hvis du tror, at du måske er gravid.

Du skal bruge prævention under behandlingen med Teysuno og op til 6 måneder efter behandlingen. Hvis du bliver gravid i løbet af det tidsrum, skal du fortælle det til lægen.

Du må ikke amme, hvis du tager Teysuno.
Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik og arbejdssikkerhed

Vær forsigtig når du kører bil eller motorcykel eller betjener maskiner. Teysuno kan gøre dig træt, give dig kvalme eller sløret syn. Tal med lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Teysuno indeholder lactose (et sukkerstof). Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte din læge, inden du begynder at tage denne medicin.

3. Sådan skal du tage Teysuno

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis du skal tage, hvornår du skal tage den, og hvor længe du skal tage den. Din dosis Teysuno vil blive fastsat af din læge på grundlag af din højde og vægt. Din læge kan nedsætte dosen, hvis du får alvorlige bivirkninger.

Teysuno-kapslerne skal synkes med vand mindst 1 time inden eller 1 time efter et måltid. Teysuno skal tages to gange dagligt (morgen og aften).

Til behandling af mavekræft:

Teysuno-kapsler skal normalt tages i 21 dage efterfulgt af en hvileperiode på 7 dage (hvor der ikke tages nogen kapsler). Denne periode på 28 dage udgør ét behandlingsforløb. Behandlingsforløbene gentages.

Teysuno vil blive givet sammen med et andet anti-cancer lægemiddel, der hedder cisplatin. Behandlingen med cisplatin vil blive stoppet efter 6 behandlingsforløb. Behandlingen med Teysuno kan fortsættes efter, at behandlingen med cisplatin er stoppet.

Til behandling af kræft i tyktarm eller endetarm, der har spredt sig:

Teysuno-kapsler skal normalt tages i 14 dage efterfulgt af en hvileperiode på 7 dage (hvor der ikke tages nogen kapsler). Denne periode på 21 dage udgør ét behandlingsforløb. Behandlingsforløbene gentages.

Afhængigt af din behandling kan Teysuno blive givet sammen med andre lægemidler mod kræft (cisplatin, oxaliplatin, irinotecan eller bevacizumab).

Hvis du har taget for meget Teysuno

Hvis du tager flere kapsler, end du har fået anvist, skal du straks kontakte din læge.

Hvis du har glemt at tage Teysuno

Du må ikke tage den glemte dosis overhovedet, og du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt i stedet med den sædvanlige doseringsplan og spørg din læge.

Hvis du holder op med at tage Teysuno

Der er ingen bivirkninger ved at stoppe behandlingen med Teysuno. Hvis du får blodfortyndende medicin eller anfaldsmedicin, skal lægen eventuelt justere dosis af lægemidlerne, når du stopper med at tage Teysuno.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selvom patienterne selv kan identificere visse symptomer som bivirkninger, skal der en blodprøve til for at identificere visse andre symptomer. Lægen vil tale med dig om dette og forklare de mulige risici og fordele ved behandlingen.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) omfatter:

- **Diarré, kvalme, opkastning, forstoppelse**
 - Hvis du har diarré flere end 4 gange på en dag eller midt om natten, eller hvis du har ondt i munden samtidig med, at du har diarré, **skal du stoppe med at tage Teysuno og kontakte lægen med det samme.**
 - Hvis du har diarré, skal du undgå fiberholdig, fed og krydret mad.
 - Drik masser af væske mellem måltiderne for at erstatte den mistede væske og forhindre dehydrering, lav blodmængde og ubalance af salte og kemikalier i blodet.
 - Hvis du får kvalme og kaster en dosis medicin op, skal du fortælle det til lægen. Du må ikke tage en ny dosis som erstatning for den, du har kastet op.
 - Hvis du kaster op mere end to gange på 24 timer, **skal du holde op med at tage Teysuno og kontakte lægen med det samme.**

 - Sådan kan du forebygge kvalme og opkastning:
 - Læg dig ned eller træk vejret dybt, hvis du får kvalme
 - Undgå stramt tøj

- **Lavt antal røde blodlegemer**, der medfører anæmi
 - Du kan få symptomer såsom kolde hænder og fødder, bleghed, mathed, træthed, kortåndethed.
 - Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, må du ikke overanstrenge dig eller arbejde for hårdt, og du skal sørge for at sove og hvile rigeligt.

- **Lavt antal hvide blodlegemer**, der medfører øget risiko for alvorlig lokal infektion (f.eks. i munden, lungerne eller urinen) eller blodinfektion
 - Du kan få symptomer såsom feber, kulderystelser, hoste, ondt i halsen.
 - Hvis du har 38,5 °C eller højere feber, **skal du holde op med at tage Teysuno og kontakte lægen med det samme.**
 - For at undgå infektion bør du holde dig fra steder med mange mennesker, gurgle hals når du kommer hjem og vaske hænder inden måltider og før og efter toiletbesøg.

- **Lavt antal blodplader**, der medfører en øget blødningsrisiko
 - Hvis du bløder fra huden, munden (når du børster tænder), næsen, lufrøret, maven, tarmene osv., **skal du holde op med at tage Teysuno og kontakte lægen med det samme.**
 - Blødning kan forebygges ved at undgå hårdt arbejde eller anstrengende sport, så du undgår skader og blå mærker. Bær løstsiddende tøj for at beskytte huden. Vær forsigtig, når du børster tænder og pudser næse.

- **Tab af appetit (anoreksi)** kan medføre vægttab og dehydrering
 - Du kan blive dehydreret, hvis du ikke spiser nok og/eller drikker nok vand.
 - Hvis du bliver dehydreret, kan du få symptomer såsom mundtørhed, svækkelse, tør hud, svimmelhed, kramper
 - Prøv at spise hyppige, små måltider. Undgå fed mad og mad, der lugter kraftigt. Forsøg at spise så meget, du kan, så du kan få tilstrækkeligt med ernæring - også selvom du ikke er sulten.
 - Hvis du er træt eller har feber samtidig med, at du mister appetitten, skal du kontakte lægen med det samme.

- **Nervelidelser:** du kan få følelseløshed, prikken, smerter, unormale fornemmelser, svage muskler, rystelser eller besvær med at bevæge dig.
- **Svækkelse og træthed,** som kan være bivirkninger af andre lægemidler.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mellem 1 til 10 ud af 100 personer) omfatter:

- **Nerver:** Hovedpine, svimmelhed, søvnløshed, smagsændringer
- **Øjne:** Øjenproblemer, øget eller nedsat tåreflåd, synsforstyrrelser, alvorlig sygdom med blæredannelse i øjnene, slitage af øjets "overfladehud" (corneaerosion).
- **Ører:** Høreproblemer
- **Blodkar:** Højt eller lavt blodtryk, blodpropper i benene og lungerne
- **Lunger og næsepassage:** Kortåndethed, hoste
- **Mave og mund:** Mundtørhed, sår i mund, hals og spiserør, hikke, mavesmerter, mavebesvær, mave- eller tarminflammation, hul på mave, tyndtarm og tyktarm.
- **Lever:** Gulfarvning af øjne og hud, ændringer i blodprøver der viser, hvordan leveren fungerer.
- **Hud: Hårtab,** kløe, udslæt (eller hudbetændelse, hudreaktion), tør hud, hånd-og-fod-reaktion (smerter, hævelse og rødme af hænder og/eller fødder), mørke hudområder
- **Nyrer:** Mindre urinmængde, ændringer i blodprøver der viser, hvordan nyrerne fungerer, nedsat nyrefunktion og nyresvigt
- **Andet:** Kulderystelser, vægttab, hævelse i særlige områder og smerter i muskler og knogler

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 1.000 personer) omfatter:

- **Psykisk:** Se og høre ting der ikke er der, personlighedsændring, manglende evne til at sidde stille, forvirring, nervøsitet, depression, seksuel dysfunktion
- **Nerver:** Stemmeliidelser, manglende evne til at tale og forstå ord, hukommelsesproblem, usikker gang, balanceproblemer, svækkelse i den ene side af kroppen, søvnighed, nervebetændelse, forvrænget lugtesans, dysfunktion i hjernen, besvimelse, bevidsthedstab, slagtilfælde, anfald
- **Øjne:** Kløende og røde øjne, allergisk reaktion i øjnene, nedsænket øjenlåg
- **Ører:** Vertigo, tilstoppet øre, ubehag i øret
- **Hjerte:** Uregelmæssigt eller hurtigt hjerteslag, brystsmerter, ansamling af væske rundt om hjertet, hjertetilfælde, hjertesvigt
- **Blodkar:** Inflammation af en vene, hedetur
- **Lunger og næsepassage:** Løbende næse, stemmelidelse, stoppet næse, rødme i svælget, høfeber
- **Mave og mund:** Sure opstød, øget spytafgivelse, mange bøvse, inflammation af læber, mave-tarm-lidelse, mundsmerter, unormale muskelsammentrækninger i spiserøret, blokering i mave og tarm, mavesår, retroperitoneal fibrose (aragtig bindevævsforandring bag bughulen), skøre tænder, synkebesvær, sygdom i spytkirtler, hæmorrhoider
- **Hud:** Tab af hudfarve, afskallende hud, kraftig kropsbehåring, skrumpning af negle, kraftig svedafsondring
- **Generelt:** Generel forværring af tilstand, vægtøgning, rødme og hævelse på injektionsstedet, cancersmerter og blødning, organsvigt af flere organer
- **Ændringer i blodprøver:** Højt blodsukker, højt indhold af fedtstoffer i blodet, ændringer i blodstørkningstid, højt antal blodlegemer, lavt eller højt proteinindhold
- **Andet:** Hyppig vandladning, blod i urinen, nakkesmerter, rygsmerter, brystsmerter, muskelspændthed eller kramper, hævede led, ubehag i arme og ben, muskelsvækkelse, gigtbetændelse og gigtsmerter

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 10.000 personer) og meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos færre end 1 ud af 10.000 personer) omfatter:

- Akut leversvigt

- Betændelse i bugspytkirtlen
- Muskelnedbrydning
- Tab af lugtesans
- Solallergi
- Udbredte blodpropper og blødning
- Sygdom der påvirker den hvide substans i hjernen
- Alvorlig sygdom med blæredannelser på hud, mund og kønsorganer
- tilbagefald (reakivering) af hepatitis B-infektion, hvis du tidligere har haft hepatitis B (en leverinfektion)

Tal med lægen, hvis du får nogle af bivirkningerne, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Hvis en eller flere af bivirkningerne bliver alvorlige, skal du holde op med at tage Teysuno og fortælle det til lægen med det samme.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Teysono indeholder:

- Aktive stoffer: Tegafur, gimeracil og oteracil.
Hver hård kapsel indeholder 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil og 15,8 mg oteracil (som monokalium).
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold: Lactosemonohydrat, magnesiumstearat
Kapselskaller: Gelatine, titandioxid (E 171), natriumlaurylsulphat, talkum
Tryk: Rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), Indigocarmin (E 132), carnaubavoks, bleget shellac, glyceryl monooleat

Udseende og pakningsstørrelser

De hårde kapsler består af en hvid kapsel og en hvid kapselende med "TC442" præget i gråt. De fås i blisterkort á 14 kapsler.

Hver pakning indeholder 42 kapsler eller 84 kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Millmount Healthcare Limited
Block7, City North
Business Campus, Stamullen

Co. Meath, K32 YD60
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

AMRING FARMA SRL,
Tel.: +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Nordic Pharma BV
Tel: +31 (0)85 48 35 871
info-nl@nordicpharma.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

AMRING FARMA SRL,
Tel.: +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

France

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

Portugal

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

info@nordicpharma.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

info@nordicpharma.com

România

AMRING FARMA SRL,
Tel.: +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicphar
ma.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.