

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 15 mg τεγαφούρης, 4,35 mg γιμερακίλης και 11,8 mg οτερακίλης (ως καλιούχο άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 70,2 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Το καψάκιο έχει αδιαφανές λευκό σώμα και αδιαφανές καστανόχρωμο κάλυμμα που φέρει την επισήμανση «TC448» σε γκρίζο χρώμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Teysuno ενδείκνυται σε ενήλικες:

- για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη (βλέπε παράγραφο 5.1).
- ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη, με ή χωρίς μπεβασιζουμάμπη, για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο για τους οποίους δεν είναι δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός ή καρδιαγγειακής τοξικότητας που αναπτύχθηκε σε συνθήκες επικουρικής θεραπείας ή μεταστατικής νόσου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Teysuno πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ειδικευμένο γιατρό, ο οποίος έχει εμπειρία στην θεραπεία ασθενών με καρκίνο με χρήση αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγούνται συνταγές εξωτερικού ασθενή για αντιεμετικά και αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η επιφάνεια σώματος (ΕΣ) του ασθενούς πρέπει να υπολογιστεί εκ νέου και η δόση του Teysuno να προσαρμοστεί αναλόγως, αν το σωματικό βάρος του ασθενούς αυξηθεί ή μειωθεί κατά  $\geq 10\%$  σε σύγκριση με αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τον προηγούμενο υπολογισμό της ΕΣ και είναι σαφές ότι η μεταβολή δεν σχετίζεται με κατακράτηση υγρών.

#### Δοσολογία

*Προχωρημένος καρκίνος του στομάχου όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη*

Η συνιστώμενη καθιερωμένη δόση του Teysuno, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, είναι 25 mg/m<sup>2</sup> (εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη) δύο φορές ημερησίως, πρωί και βράδυ, για 21 συνεχόμενες μέρες ακολουθούμενη από 7 ημέρες ανάπαυσης (1 κύκλος θεραπείας). Αυτός ο κύκλος θεραπείας επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες.

Οι συνήθεις και μειωμένες δόσεις Teysuno και σισπλατίνης και οι υπολογισμοί με βάση την επιφάνεια σώματος (ΕΣ) για δόσεις Teysuno χορηγούμενου σε συνδυασμό με σισπλατίνη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και Πίνακα 2, αντίστοιχα.

Η συνιστώμενη δόση σισπλατίνης με αυτό το σχήμα είναι 75 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Η σισπλατίνη θα πρέπει να διακόπτεται μετά από 6 κύκλους χωρίς διακοπή του Teysuno. Σε περίπτωση διακοπής της σισπλατίνης πριν ολοκληρωθούν 6 κύκλοι, η μονοθεραπεία με Teysuno μπορεί να επαναρχίσει, όταν πληρούνται τα κριτήρια επανέναρξής της.

Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να υποβάλλονται συχνά σε εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων αιματολογικών, ηπατικής λειτουργίας, νεφρικής λειτουργίας και ηλεκτρολυτών του ορού. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, εάν παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή μη ανεκτή τοξικότητα.

Ανατρέξτε στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) της σισπλατίνης σχετικά με την προθεραπευτική υπερενυδάτωση.

#### Δόσεις Teysuno σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου

Πίνακας 1: Συνήθης δόση και επιτρεπόμενες μειώσεις δόσεων για το Teysuno ή/και τη σισπλατίνη σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου

Φαρμακευτικό προϊόν	Συνήθης δόση (mg/m <sup>2</sup> )		Μειωμένη δόση 1 (mg/m <sup>2</sup> )		Μειωμένη δόση 2 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysono	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
ή/και					
Σισπλατίνη	75	→	60	→	45

<sup>a</sup> εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη.

#### Υπολογισμός δόσης Teysuno σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου

Πίνακας 2: Υπολογισμός της συνήθους και μειωμένης δόσης σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου με βάση την επιφάνεια σώματος (m<sup>2</sup>)

Δόση Teysuno	Κάθε δόση σε mg <sup>a</sup>	Συνολική ημερήσια δόση σε mg <sup>a</sup>	Αριθμός καψακίων για κάθε δόση (2 δόσεις/ημέρα)	
			καψάκιο <sup>a</sup> 15 mg (καστανό/λευκό)	καψάκιο <sup>a</sup> 20 mg (λευκό)
<b>Συνήθης δόση<sup>a</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>				
ΕΣ ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
ΕΣ = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
ΕΣ = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
ΕΣ = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ΕΣ = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ΕΣ = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ΕΣ ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Πρώτη μείωση δόσης<sup>a</sup>: σε 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
ΕΣ ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ΕΣ = 1,88 - 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ΕΣ = 1,63 - 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ΕΣ = 1,30 - 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
ΕΣ ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
<b>Δεύτερη μείωση δόσης<sup>a</sup>: σε 15 mg/m<sup>2</sup></b>				
ΕΣ ≥ 2,17 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ΕΣ = 1,67 - 2,16 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
ΕΣ = 1,30 - 1,66 m <sup>2</sup>	20	40	0	1

$E\Sigma \leq 1,29 \text{ m}^2$	15	30	1	0
Υπολογίσετε το $E\Sigma$ με ακρίβεια 2 δεκαδικών ψηφίων. <sup>α</sup> εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη.				

Σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη, με ή χωρίς μπεβασιζουμάμπη, για τους οποίους δεν είναι δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός (HFS) ή καρδιοτοξικότητας

Η προτεινόμενη δόση στον mCRC για τη μονοθεραπεία είναι 30 mg/m<sup>2</sup> b.i.d. στις ημέρες 1-14 με παύση μίας εβδομάδας (± μπεβασιζουμάμπη 7,5 mg/kg την ημέρα 1). Για θεραπεία συνδυασμού (με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη) συνιστάται 25 mg/m<sup>2</sup> b.i.d. στις ημέρες 1-14, ακολουθούμενη από παύση μίας εβδομάδας.

#### Δόσεις Teysuno στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

Πίνακας 3α: Συνήθης δόση και επιτρεπόμενες μειώσεις της δόσης για τη χορήγηση του Teysuno ως μονοθεραπεία στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

Φαρμακευτικό προϊόν	Συνήθης δόση (mg/m <sup>2</sup> )		Μείωση δόσης 1 (mg/m <sup>2</sup> )		Μείωση δόσης 2 (mg/m <sup>2</sup> )
Teyuno	30 <sup>α</sup>	→	25 <sup>α</sup>	→	20 <sup>α</sup>
α εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγκαφούρη.					

Πίνακας 3β: Συνήθης δόση και επιτρεπόμενες μειώσεις της δόσης για τη χορήγηση του Teysuno ως θεραπεία συνδυασμού στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

Φαρμακευτικό προϊόν	Συνήθης δόση (mg/m <sup>2</sup> )		Μείωση δόσης 1 (mg/m <sup>2</sup> )
Teyuno	25 <sup>α</sup>	→	20 <sup>α,ε</sup>
Η/και			
Οξαλιπλατίνη <sup>β,γ,δ</sup>	130	→	100 <sup>ε</sup>
Ιρινοτεκάνη <sup>γ,δ</sup>	150-225 <sup>στ</sup>	→	ζ
<sup>α</sup> εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγκαφούρη. <sup>β</sup> 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. <sup>γ</sup> 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. <sup>δ</sup> 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. Χειρόγραφο υποβληθέν το 2021. <sup>ε</sup> 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. <sup>στ</sup> Ενώ η βέλτιστη δόση ιρινοτεκάνης δεν είναι γνωστή και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Teysuno σε εύρος μεταξύ 150-225 mg/m <sup>2</sup> , η πιο σχετική εμπειρία προέρχεται από δόσεις ιρινοτεκάνης 180-200 mg/m <sup>2</sup> . <sup>ζ</sup> Δεν μπορεί να γίνει σύσταση και η μείωση της δόσης εξαρτάται από την αρχική δόση.			

#### Υπολογισμός δόσης Teysuno στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

Πίνακας 4: Συνήθης δόση και υπολογισμοί μειωμένης δόσης με βάση την επιφάνεια σώματος (m<sup>2</sup>) στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

Δόση Teysuno	Κάθε δόση σε mg (κάθε χορήγηση δόσης) <sup>α</sup>	Συνολική ημερήσια δόση σε mg <sup>α</sup>	Αριθμός καψακίων για κάθε δόση (2 δόσεις/ημέρα)	
Συνήθης δόση <sup>α</sup> : 30 mg/m <sup>2</sup>			15 mg	20 mg

			καψάκιο <sup>α</sup> (καφέ/λευκό)	καψάκιο <sup>α</sup> (λευκό)
ΕΣ ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	70	140	2	2
ΕΣ = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	65	130	3	1
ΕΣ = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
ΕΣ = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
ΕΣ = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
ΕΣ = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ΕΣ ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
<b>Πρώτη μείωση δόσης<sup>α</sup>: έως 25 mg/m<sup>2</sup>#</b>				
ΕΣ ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
ΕΣ = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
ΕΣ = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
ΕΣ = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ΕΣ = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ΕΣ = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ΕΣ ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Δεύτερη μείωση δόσης<sup>α</sup>: έως 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
ΕΣ ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ΕΣ = 1,88 - 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ΕΣ = 1,63 - 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ΕΣ = 1,30 - 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
ΕΣ ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
Υπολογίζετε το ΕΣ με ακρίβεια 2 δεκαδικών ψηφίων. <sup>α</sup> εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγκαφούρη. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28, (6): 1288–93 # 25 mg/m <sup>2</sup> είναι η συνήθης δόση σε περίπτωση θεραπείας συνδυασμού με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη				

### Προσαρμογές δοσολογίας κατά τη διάρκεια της αγωγής

#### Γενικά

Η τοξικότητα που οφείλεται στη χορήγηση του Teysuno πρέπει να αντιμετωπισθεί με συμπτωματική αγωγή ή/και διακοπή της αγωγής ή ελάττωση της δόσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Teysuno θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους και να καθοδηγούνται να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους άμεσα, εάν εμφανιστεί μέτρια ή σοβαρή τοξικότητα.

Δόσεις που παραλείπονται για λόγους τοξικότητας δεν αντικαθίστανται, και σε περίπτωση που ένας ασθενής κάνει έμετο μετά τη λήψη μιας δόσης, η δόση αυτή δεν θα πρέπει να αντικατασταθεί.

Από τη στιγμή που θα ελαττωθεί η δόση του Teysuno, δε θα πρέπει να αυξηθεί εκ νέου.

#### Κριτήρια τροποποίησης της δοσολογίας Teysuno

Τροποποιήσεις της δοσολογίας για λόγους τοξικότητας θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τους Πίνακες 1, 3, 5, 6 και 7. Σε περίπτωση τοξικότητας μπορούν να εφαρμοστούν το μέγιστο δύο διαδοχικές μειώσεις δόσης, για κάθε φαρμακευτικό προϊόν, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 για τον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου και στον Πίνακα 3 για τον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. Κάθε μείωση έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της δόσης κατά περίπου 20-25%.

Σε περίπτωση προχωρημένου καρκίνου του στομάχου βλέπε Πίνακα 2 για λεπτομέρειες σχετικά με τον αριθμό των καψακίων Teysuno που θα πρέπει να χορηγούνται σε κάθε επίπεδο δόσης.

Σε περίπτωση μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου, βλέπε Πίνακα 4 για λεπτομέρειες σχετικά με τον αριθμό των καψακίων Teysuno που πρέπει να χορηγούνται σε κάθε επίπεδο δόσης. Σχετικά με τα ελάχιστα κριτήρια για επανέναρξη της αγωγής με Teysuno, βλέπε Πίνακα 8.

Τροποποιήσεις της δοσολογίας Teysuno για λόγους τοξικότητας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό

με σισπλατίνη, μπορούν να γίνουν με δύο τρόπους.

#### Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας 4 εβδομάδων

Το Teysuno θα πρέπει να χορηγείται μόνο τις Μέρες 1 έως 21 κάθε κύκλου, δηλαδή, η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται τις Μέρες 22 έως 28 ενός κύκλου. Ημέρες θεραπείας που απολέσθηκαν σε ένα κύκλο, επειδή το φαρμακευτικό προϊόν δεν χορηγήθηκε για λόγους τοξικότητας, δεν θα πρέπει να αντικαθίστανται.

Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας, η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται για κάθε μεμονωμένο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο θεωρείται αιτιωδώς σχετιζόμενο με την τοξικότητα, εάν είναι δυνατή τέτοιου είδους διάκριση. Εάν αμφότερα τα φαρμακευτικά προϊόντα θεωρούνται ότι προκαλούν την τοξικότητα ή εάν δεν είναι δυνατό γίνει διάκριση, τότε μείωση της δόσης θα πρέπει να γίνει και για τα δύο σύμφωνα με το συνιστώμενο πρόγραμμα μείωσης της δόσης.

#### Κατά την έναρξη επακόλουθων κύκλων θεραπείας

Εάν ενδείκνυται καθυστέρηση της αγωγής είτε για το Teysuno είτε για τη σισπλατίνη, τότε η χορήγηση και των δύο φαρμάκων θα πρέπει να καθυστερείται μέχρις ότου να πληρούνται οι προϋποθέσεις επανέναρξης και των δύο, εκτός εάν η χορήγηση ενός εκ των φαρμακευτικών προϊόντων έχει μόνιμα διακοπεί.

*Τροποποιήσεις της δοσολογίας Teysuno λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών γενικά, με εξαίρεση αιματολογικές και νεφρικές τοξικότητες*

Πίνακας 5: Πρόγραμμα μείωσης της δοσολογίας Teysuno λόγω σχετιζόμενων με την αγωγή τοξικότητων γενικά, με εξαίρεση αιματολογικές και νεφρικές τοξικότητες

<b>Βαθμοί τοξικότητας<sup>α</sup></b>	<b>Μεταβολές της δοσολογίας Teysuno κατά τη διάρκεια ενός κύκλου αγωγής 21 ημερών</b>	<b>Προσαρμογή της δοσολογίας Teysuno για την επόμενη δόση/επόμενο κύκλο</b>
<b>Βαθμός 1</b>		
Οποιαδήποτε εμφάνιση	Διατηρήστε την θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης	Καμία
<b>Βαθμός 2<sup>β,γ</sup></b>		
Οποιαδήποτε εμφάνιση	Αναστείλατε την θεραπεία μέχρι την εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 0 ή 1	Καμία
<b>Βαθμός 3 ή υψηλότερος<sup>γ</sup></b>		
Πρώτη εμφάνιση	Αναστείλατε την θεραπεία μέχρι την εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 0 ή 1	Μειώστε κατά 1 επίπεδο δόσης από το προηγούμενο επίπεδο
Δεύτερη εμφάνιση	Αναστείλατε την θεραπεία μέχρι την εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 0 ή 1	Μειώστε κατά 1 επίπεδο δόσης από το προηγούμενο επίπεδο
Τρίτη εμφάνιση	Διακόψτε την αγωγή	Διακόψτε την αγωγή
<sup>α</sup> Σύμφωνα με τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενεργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) του Προγράμματος Εκτίμησης της Θεραπείας του Καρκίνου (Cancer Therapy Evaluation Program), US National Cancer Institute, έκδοση 3.0. <sup>β</sup> Για Βαθμού 2 ναυτία ή/και έμετο, η αντιεμετική αγωγή θα πρέπει να βελτιστοποιείται πριν την διακοπή του Teysuno. <sup>γ</sup> Κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν την θεραπεία χωρίς μείωση ή διακοπή λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ανεξαρτήτως βαθμού) που θεωρείται απίθανο να γίνουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή (π.χ., αλωπεκία, αλλαγές στην σεξουαλική λειτουργία και ξηροδερμία).		

*Τροποποίηση της δοσολογίας λόγω νεφρικών τοξικότητων*

Η κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) πρέπει να προσδιορίζεται την Ημέρα 1, για κάθε κύκλο πριν την έναρξη της θεραπείας.



Πίνακας 6: Τροποποίηση της δοσολογίας Teysuno και σισπλατίνης σύμφωνα με τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης κατά την έναρξη ενός κύκλου θεραπείας

Κάθαρση κρεατινίνης	Τροποποίηση της δοσολογίας Teysuno κατά την έναρξη ενός κύκλου αγωγής	Τροποποίηση της δοσολογίας σισπλατίνης κατά την έναρξη ενός κύκλου αγωγής
≥50 ml/min	Καμία τροποποίηση της δοσολογίας	Καμία τροποποίηση της δοσολογίας
30 έως 49 ml/min	Αρχίστε την θεραπεία μειώνοντας την δόση κατά ένα επίπεδο	Αρχίστε την αγωγή σισπλατίνης με δόση μειωμένη κατά 50% σε σχέση με τον προηγούμενο κύκλο
<30 ml/min <sup>a</sup>	Αναστείλατε την θεραπεία μέχρις ότου να ικανοποιείται το κριτήριο επανέναρξης (≥30 ml/min) και κατόπιν αρχίστε την θεραπεία μειώνοντας την δόση κατά ένα επίπεδο	Αναστείλατε την αγωγή με σισπλατίνη μέχρις ότου να ικανοποιείται το κριτήριο επανέναρξης (≥30 ml/min) και κατόπιν αρχίστε την αγωγή με δόση μειωμένη κατά 50% σε σχέση με τον προηγούμενο κύκλο
<sup>a</sup> Η θεραπεία δε συνιστάται για ασθενείς με CrCl <30 ml/min εκτός εάν τα οφέλη από τη θεραπεία με Teysuno υπερσκελίζουν σαφώς τους κινδύνους. Για καθοδήγηση ανατρέξτε στο « <u>Τροποποιήσεις της δοσολογίας για ειδικούς πληθυσμούς / Νεφρική ανεπάρκεια</u> ».		

*Τροποποίηση της δοσολογίας λόγω αιματολογικών τοξικοτήτων*

Πίνακας 7: Αιματολογικές τοξικότητες λόγω των οποίων η αγωγή με Teysuno θα πρέπει να διακοπεί

Μονάδες	Ουδετερόφιλα	Αιμοπετάλια	Αιμοσφαιρίνη	Τροποποίηση δοσολογίας Teysuno
IU	<0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	<25 x 10 <sup>9</sup> /l	4,0 mmol/l	Αναστείλατε την αγωγή μέχρις ότου να ικανοποιείται το κριτήριο επανέναρξης (βλέπε Πίνακα 8) και κατόπιν επανεκκινήστε την θεραπεία μειώνοντας την δόση κατά ένα επίπεδο

*Κριτήρια επανέναρξης της αγωγής με Teysuno*

Πίνακας 8: Ελάχιστα κριτήρια για την επανέναρξη της αγωγής με Teysuno μετά από διακοπή λόγω τοξικότητας

Μη αιματολογικά	Αιματολογικά
Αρχική ή Βαθμός 1	Αριθμός αιμοπεταλίων ≥100 x 10 <sup>9</sup> /l
Υπολογισμένη κάθαρση κρεατινίνης ≥30 ml/min <sup>a</sup>	Ουδετερόφιλα ≥1,5 x 10 <sup>9</sup> /l
	Αιμοσφαιρίνη ≥6,2 mmol/l
Η CrCl πρέπει να υπολογίζεται στην αρχή κάθε κύκλου πριν την έναρξη της θεραπείας με Teysuno την Ημέρα 1.	
<sup>a</sup> Η θεραπεία δε συνιστάται για ασθενείς με CrCl <30 ml/min εκτός εάν τα οφέλη από τη θεραπεία με Teysuno υπερσκελίζουν σαφώς τους κινδύνους. Για καθοδήγηση ανατρέξτε στο « <u>Τροποποιήσεις της δοσολογίας για ειδικούς πληθυσμούς / Νεφρική ανεπάρκεια</u> ».	

*Τροποποιήσεις της δοσολογίας για ειδικούς πληθυσμούς*

*Νεφρική ανεπάρκεια*

- Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 51 έως 80 ml/min)

Δε συστήνεται προσαρμογή της συνήθους δόσης για ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

- Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 30 έως 50 ml/min)

Η συνιστώμενη συνήθης δόση για ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι 20 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως (εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη) (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.2).

- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl κάτω των 30 ml/min)

Παρόλο που θα αναμένονταν σε γενικές γραμμές παρόμοια ημερήσια έκθεση στη 5-FU σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια σε δόση 20 mg/m<sup>2</sup> άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με 30 mg/m<sup>2</sup> δις ημερησίως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2), η χορήγηση Teysuno δεν συνιστάται λόγω της πιθανώς υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος, εκτός εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν σαφώς τους κινδύνους (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση Teysuno σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 4.3).

### *Ηλικιωμένοι*

Δε συστήνεται προσαρμογή της συνήθους δόσης και για τις δύο ενδείξεις για ασθενείς ηλικίας ≥70 ετών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Για ηλικιωμένους, πιο ευάλωτους ασθενείς, σε περίπτωση μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου **και όταν δεν είναι δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός ή καρδιοτοξικότητας**, η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg/m<sup>2</sup> (εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη) δύο φορές ημερησίως, πρωί και βράδυ, επί 14 συνεχείς ημέρες ακολουθούμενες από 7 ημέρες διακοπής, σε συνδυασμό με μειωμένη δόση οξαλιπλατίνης (100 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1 ενός κύκλου 3 εβδομάδων).

### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Δε συστήνεται προσαρμογή της συνήθους δόσης και για τις δύο ενδείξεις για ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Εθνικότητα*

Δε συστήνεται προσαρμογή της συνήθους δόσης και για τις δύο ενδείξεις για ασθενείς ασιατικής εθνικότητας (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Teysuno στα παιδιά και τους εφήβους κάτω από 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Κατά συνέπεια, το Teysuno δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται από του στόματος με νερό τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μία ώρα μετά από το γεύμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

## **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία σε κάποια από τις δραστικές ουσίες (τεγαφούρη, γιμερακίλη και στερακίλη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Ιστορικό σοβαρών και μη-αναμενόμενων αντιδράσεων στην αγωγή με φθοριοπυριμιδίνη.
- Γνωστή πλήρης έλλειψη διυδροπυριμιδικής αφυδρογονάσης (DPD) (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Κύηση και θηλασμός.
- Σοβαρής μορφής καταστολή του μυελού των οστών (σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία, βλέπε παράγραφο 4.2. Πίνακα 7).
- Νεφρική νόσος τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση.
- Συγχορήγηση άλλων φθοριοπυριμιδινών με το Teysuno.
- Πρόσφατη ή ταυτόχρονη θεραπεία με βριβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5 για αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων).
- Αντενδείξεις για τη σισπλατίνη, οξαλιπλατίνη, ιρινοτεκάνη και μπεβασιζουμάμπη: ανατρέξτε στις αντίστοιχες ΠΧΠ.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Οι δοσοπεριοριστικές τοξικότητες περιλαμβάνουν τη διάρροια και την αφυδάτωση. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αναστρέψιμες και μπορούν να αντιμετωπιστούν με συμπτωματική θεραπεία, διακοπές της χορήγησης και μειώσεις της δόσης.

##### Καταστολή του μυελού των οστών

Μεταξύ ασθενών που έλαβαν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη έχει αναφερθεί σχετιζόμενη με την θεραπεία καταστολή του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, λευκοπενίας, θρομβοπενίας, αναιμίας, και πανκυτταροπενίας. Ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις και τον κίνδυνο άλλων επιπλοκών της ουδετεροπενίας και να ακολουθούν την ενδεικνυόμενη ιατρικά αγωγή (π.χ., με αντιβιοτικά, παράγοντα διέγερσης αποικίων των κοκκιοκυττάρων [G-CSF]). Ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

##### Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Η χορήγηση του Teysuno σε φορείς της ηπατίτιδας Β, σε αρνητικούς για το αντιγόνο HBc και θετικούς για το αντίσωμα HBc ασθενείς ή σε αρνητικούς για το αντιγόνο HBs και θετικούς για το αντίσωμα HBs ασθενείς ενδέχεται να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από τον HBV πριν ξεκινήσουν την αγωγή με Teysuno. Πριν ξεκινήσει η αγωγή σε ασθενείς με θετικούς ορολογικούς δείκτες για την ηπατίτιδα Β (συμπεριλαμβανομένων αυτών με ενεργό νόσο), καθώς και στην περίπτωση ασθενών που κατά τη διάρκεια της αγωγής βρεθούν θετικοί σε έλεγχο για λοίμωξη από τον HBV, θα πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικών στις ηπατικές νόσους και την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV που χρήζουν αγωγής με Teysuno θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ συνιστάται μετέπειτα παρακολούθηση των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ή των ιολογικών δεικτών.

##### Διάρροια

Ασθενείς με διάρροια θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να τους χορηγούνται υγρά και αναπλήρωση ηλεκτρολυτών αν αφυδατωθούν. Προληπτική θεραπεία για τη διάρροια θα πρέπει να

χορηγείται ως ενδείκνυται. Συνήθης αντιδιαρροϊκή αγωγή (π.χ. λοπεραμίδη) και ενδοφλέβια χορήγηση υγρών/ηλεκτρολυτών θα πρέπει να ξεκινά νωρίς μόλις εμφανιστεί διάρροια. Διακοπή/προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να εφαρμόζεται με την εμφάνιση διάρροιας Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου, αν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την χορήγηση ικανοποιητικής θεραπείας.

### Αφυδάτωση

Η αφυδάτωση και τυχόν σχετιζόμενες με αυτήν διαταραχές των ηλεκτρολυτών θα πρέπει να προλαμβάνονται ή να διορθώνονται με την εκδήλωσή τους. Ασθενείς με ανορεξία, εξασθένιση, ναυτία, έμετο, διάρροια, στοματίτιδα, και γαστρεντερική απόφραξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία αφυδάτωσης. Η αφυδάτωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά με επανυδάτωση και άλλα κατάλληλα μέτρα. Εάν εμφανιστεί αφυδάτωση Βαθμού 2 (ή μεγαλύτερου), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και η αφυδάτωση να διορθώνεται. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να επαναρχίζει, μέχρις ότου η αφυδάτωση και οι υποκείμενες αιτίες της να διορθωθούν ή να ελεγχθούν επαρκώς. Τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να εφαρμόζονται για την πυροδοτούσα ανεπιθύμητη αντίδραση όπως απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.2)

### Νεφρική τοξικότητα

Η αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη μπορεί να σχετίζεται με μια παροδική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η οποία προκαλείται κυρίως από προνεφρικούς παράγοντες (π.χ., αφυδάτωση, ανισορροπία ηλεκτρολυτών, κλπ). Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου, όπως αυξημένη κρεατινίνη αίματος, μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης, τοξική νεφροπάθεια και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Για την ανίχνευση πρώιμων αλλαγών της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής, οι παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά (π.χ., κρεατινίνη ορού, CrCl). Εάν παρατηρείται επιδείνωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η δόση Teysuno ή/και σισπλατίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τον Πίνακα 6, και να λαμβάνονται τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η αφυδάτωση και η διάρροια ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφρικής τοξικότητας για τη σισπλατίνη. Θα πρέπει να ακολουθείται υπερυδάτωση (αναγκαστική διούρηση) σύμφωνα με την ΠΧΠ της σισπλατίνης, για να μειωθεί ο κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας που σχετίζεται με την αγωγή με σισπλατίνη.

Η γιμερακίλη αυξάνει την έκθεση στη 5-φθοριουρακίλη (5-FU) μέσω της αναστολής της DPD, του κύριου ενζύμου για το μεταβολισμό της 5-FU. Η γιμερακίλη αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά (βλέπε παράγραφο 5.2). Έτσι, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η νεφρική κάθαρση της γιμερακίλης μειώνεται, και συνεπώς αυξάνεται η έκθεση στη 5-FU. Οι σχετιζόμενες με την αγωγή τοξικότητες αναμένεται να αυξηθούν με αυξανόμενη έκθεση στη 5-FU (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια

Η θεραπεία με Teysuno δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια λόγω της πιθανώς υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος και της πιθανότητας μη αναμενόμενα υψηλότερης έκθεσης στη 5-FU ως αποτέλεσμα διακυμάνσεων της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς, εκτός εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν σαφώς τους κινδύνους (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

### Οφθαλμική τοξικότητα

Οι πιο συχνά σχετιζόμενες με την αγωγή οφθαλμικές παθήσεις μεταξύ ασθενών σε μελέτες στην Ευρώπη/στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΕΕ/ΗΠΑ), οι οποίοι έλαβαν αγωγή Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη ήταν διαταραχές του δακρυϊκού συστήματος (8,8%), συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης δακρύρροιας, ξηροφθαλμίας και επίκτητης στένωσης του δακρυϊκού πόρου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι περισσότερες οφθαλμικές αντιδράσεις υποχωρούν ή βελτιώνονται με τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος και την κατάλληλη θεραπεία (ενστάλαξη τεχνητών δακρύων, αντιβιοτικές οφθαλμικές σταγόνες, εμφύτευση σωληνίσκων από γυαλί ή σιλικόνη στα δακρυϊκά σημεία ή στους δακρυϊκούς πόρους, ή/και η χρήση γυαλιών οράσεως αντί φακών επαφής). Πρέπει να καταβάλλονται προσπάθειες για να εξασφαλιστεί η έγκαιρη ανίχνευση των οφθαλμικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης μιας έγκαιρης προσφυγής σε οφθαλμίατρο σε περίπτωση επίμονων οφθαλμικών συμπτωμάτων ή συμπτωμάτων που περιορίζουν την όραση όπως δακρύρροια ή συμπτώματα του κερατοειδούς.

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σισπλατίνης σχετικά με τις οφθαλμικές διαταραχές που παρατηρούνται κατά την θεραπεία με σισπλατίνη.

#### Αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου

Η ανταπόκριση στα αντιπηκτικά των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή από το στόμα με κουμαρινικά παράγωγα (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση για το χρόνο προθρομβίνης [INR] ή χρόνος προθρομβίνης [PT]) θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η δόση του αντιπηκτικού να προσαρμόζεται ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.5). Η χρήση κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικού σε κλινικές δοκιμές έχει συσχετισθεί με αυξημένο INR και γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγική διάθεση, αιματοουρία και αναιμία σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με Teysuno.

#### Βριβουδίνη

Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με Teysuno. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανάτου, μετά από αλληλεπίδραση με καπεσιταβίνη. Θα πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον μία περίοδος αναμονής 4-εβδομάδων ανάμεσα στο τέλος της θεραπείας με βριβουδίνη και την έναρξη θεραπείας με Teysuno. Η θεραπεία με βριβουδίνη μπορεί να ξεκινάει 24 ώρες μετά την τελευταία δόση Teysuno (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5).

Σε περίπτωση τυχαίας χορήγησης της βριβουδίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Teysuno, πρέπει να ληφθούν αποτελεσματικά μέτρα για τη μείωση της τοξικότητας του Teysuno. Συνιστάται άμεση εισαγωγή στο νοσοκομείο. Πρέπει να ληφθούν όλα τα μέτρα για την πρόληψη συστηματικών λοιμώξεων και αφυδάτωσης.

#### Επαγωγείς της διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD)

Εάν χορηγηθεί ένας επαγωγέας της DPD ταυτόχρονα με το Teysuno, ενδέχεται η έκθεση στη 5-FU να μην επιτύχει το αποτελεσματικό επίπεδο. Ωστόσο, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν μέχρι τώρα γνωστοί επαγωγείς της DPD, η αλληλεπίδραση μεταξύ ενός επαγωγέα της DPD και του Teysuno δεν μπορεί να αξιολογηθεί.

#### **Έλλειψη της αφυδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD):**

Η δραστηριότητα της DPD αποτελεί τον παράγοντα περιορισμού του ρυθμού καταβολισμού της 5-φθοριοουρακίλης (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνεπώς, οι ασθενείς με έλλειψη της DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας που σχετίζεται με φθοριοπυριμιδίνες, συμπεριλαμβανομένης για παράδειγμα στοματίτιδας, διάρροιας, φλεγμονής του βλεννογόνου, ουδετεροπενίας και νευροτοξικότητας.

Η τοξικότητα που σχετίζεται με την έλλειψη της DPD παρουσιάζεται συνήθως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της θεραπείας ή μετά από αύξηση της δόσης.

### Πλήρης έλλειψη DPD

Η πλήρης έλλειψη DPD είναι σπάνια (0,01-0,5% σε Καυκάσιους). Οι ασθενείς με πλήρη έλλειψη DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρας τοξικότητας και δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με το Teysuno (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Μερική έλλειψη DPD

Η μερική έλλειψη DPD εκτιμάται ότι επηρεάζει το 3-9% του Καυκάσιου πληθυσμού. Οι ασθενείς με μερική έλλειψη DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο βαριάς και δυνητικά απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μειωμένης αρχικής δόσης για τον περιορισμό αυτής της τοξικότητας. Η έλλειψη της DPD θα πρέπει να θεωρείται μια παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, σε συνδυασμό με άλλα τυπικά μέτρα μείωσης της δόσης. Η μείωση της αρχικής δόσης μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Απουσία σοβαρής τοξικότητας, οι επακόλουθες δόσεις είναι δυνατό να αυξηθούν με προσεκτική παρακολούθηση.

### Εξέταση για έλλειψη DPD

Συνιστάται η φαινοτυπική και/ή η γονοτυπική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Teysuno, παρά τις αβεβαιότητες που αφορούν τις βέλτιστες μεθοδολογίες εξέτασης πριν από τη θεραπεία. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Όταν δεν έχει διενεργηθεί προηγουμένως, συνιστάται η διενέργεια εξέτασης σε ασθενείς για τους οποίους εξετάζεται το ενδεχόμενο μετάβασης στο Teysuno από άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός ή καρδιαγγειακής τοξικότητας, προκειμένου να προσδιοριστεί εάν ο φαινότυπος ή/και ο γονότυπος DPD θα μπορούσε να διαδραματίσει ρόλο στην ανάπτυξη τοξικότητας σε άλλη φθοριοπυριμιδίνη.

### Γονοτυπικός χαρακτηρισμός της έλλειψης DPD

Η εξέταση πριν από τη θεραπεία για σπάνιες μεταλλάξεις του γονιδίου της DPYD μπορεί να αναγνωρίσει ασθενείς με έλλειψη της DPD.

Οι τέσσερις παραλλαγές της DPYD c.1905+1G>A [επίσης γνωστή ως DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3 μπορούν να προκαλέσουν πλήρη απουσία ή μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD. Άλλες σπάνιες παραλλαγές μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο βαριάς ή απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας.

Ορισμένες ομόζυγες και σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις στον γενετικό τόπο της DPYD (π.χ. συνδυασμοί των τεσσάρων παραλλαγών με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο c.1905+1G>A ή c.1679T>G) είναι γνωστό ότι προκαλούν πλήρη ή σχεδόν πλήρη απουσία της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD.

Οι ασθενείς με ορισμένες ετερόζυγες παραλλαγές της DPYD (συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο βαριάς τοξικότητας κατά τη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνες.

Η συχνότητα του ετερόζυγου γονότυπου c.1905+1G>A στο γονίδιο της DPYD σε Καυκάσιους ασθενείς είναι περίπου 1%, 1,1% για την παραλλαγή c.2846A>T, 2,6-6,3% για την παραλλαγή c.1236G>A/HapB3 και 0,07 έως 0,1% για την παραλλαγή c.1679T>G.

Τα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των τεσσάρων παραλλαγών της DPYD σε άλλους πληθυσμούς

εκτός από τους Καυκάσιους είναι περιορισμένα. Επί του παρόντος, οι τέσσερις παραλλαγές της DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) θεωρούνται ουσιαστικά απούσες σε πληθυσμούς αφρικανικής (-αμερικανικής) ή ασιατικής προέλευσης.

#### Φαινοτυπικός χαρακτηρισμός της έλλειψης DPD

Για τον φαινοτυπικό χαρακτηρισμό της έλλειψης DPD, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων στο αίμα, πριν από τη θεραπεία, του ενδογενούς υποστρώματος της DPD ουρακίλης (U) στο πλάσμα. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρακίλης πριν από τη θεραπεία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Παρά τις αβεβαιότητες σχετικά με τα κατώτατα όρια της ουρακίλης που καθορίζουν την πλήρη ή μερική έλλειψη DPD, ένα επίπεδο ουρακίλης στο αίμα  $\geq 16$  ng/ml και  $< 150$  ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό μερικής έλλειψης DPD και να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης. Επίπεδο ουρακίλης στο αίμα  $\geq 150$  ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό πλήρους έλλειψης DPD και να συνδέεται με κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρας τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης.

#### Αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA

Το Teysuno δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου με αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA. Η συσχέτιση ευαισθησίας στη 5-FU και αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο δεν είναι σαφής και η συσχέτιση Teysuno και αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA στο γαστρικό καρκίνο είναι άγνωστη.

#### Δυσανεξία/δυσασπορρόφηση γλυκόζης/γαλακτόζης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης/γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### Άλλες από του στόματος φθοριοπυριμιδίνες

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές δοκιμές οι οποίες να συγκρίνουν το Teysuno με άλλες από του στόματος ενώσεις 5-FU. Συνεπώς, το Teysuno δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο άλλων από του στόματος προϊόντων 5-FU.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς.

#### Βριβουδίνη

Έχει περιγραφεί μία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ βριβουδίνης και φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-φθοριοουρακίλη, τεγκαφούρη), η οποία προέρχεται από την αναστολή της διϋδροπυριμιδινικής δεϋδρογονάσης από την βριβουδίνη. Αυτή η αλληλεπίδραση, η οποία οδηγεί σε αυξημένη τοξικότητα της φθοριοπυριμιδίνης, είναι δυνητικά θανάσιμη. Έτσι, η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με Teysuno (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4). Θα πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον μία περίοδος αναμονής 4-εβδομάδων ανάμεσα στο τέλος της θεραπείας με βριβουδίνη και την έναρξη θεραπείας με Teysuno. Η θεραπεία με βριβουδίνη μπορεί να ξεκινήσει 24 ώρες μετά την τελευταία δόση του Teysuno.

#### Άλλες φθοριοπυριμιδίνες

Η συγχορήγηση άλλων φθοριοπυριμιδινών όπως καπεσιταβίνη, 5-FU, τεγαφούρη, ή φλουκυτοσίνη μπορεί να οδηγήσει σε επιπρόσθετες τοξικότητες, και αντενδείκνυται. Συνιστάται μια ελάχιστη περίοδος έκπλυσης 7 ημερών μεταξύ της χορήγησης του Teysuno και άλλων φθοριοπυριμιδινών. Η περίοδος έκπλυσης που περιγράφεται στην ΠΧΠ άλλων φαρμακευτικών προϊόντων φθοριοπυριμιδίνης θα πρέπει να ακολουθείται σε περίπτωση που η χορήγηση του Teysuno έπεται της χορήγησης άλλων

φαρμακευτικών προϊόντων φθοριοπυριμιδίνης.

#### Αναστολείς του CYP2A6

Καθώς το CYP2A6 είναι το κύριο ένζυμο υπεύθυνο για τη μετατροπή της τεγαφούρης προς 5-FU, η συγχορήγηση ενός γνωστού αναστολέα του CYP2A6 και Teysuno θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η αποτελεσματικότητα του Teysuno θα μπορούσε να μειωθεί (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Φολινικός εστέρας/φολινικό οξύ

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του φολινικού οξέος ως συνοδού αγωγής με το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ωστόσο, οι μεταβολίτες φολινικών εστέρων/φολινικού οξέος σχηματίζουν μια τριαδική δομή με τη θυμιδική συνθετάση και τη μονοφωσφορική φθοριοδεοξουριδίνη (FdUMP), αυξάνοντας ενδεχομένως την κυτταροτοξικότητα της 5-FU. Συνιστάται προσοχή, καθώς είναι γνωστό ότι το φολινικό οξύ ενισχύει τη δράση της 5-FU.

#### Νιτροϊμιδαζόλες, συμπεριλαμβανομένων της μετρονιδαζόλης και της μισονιδαζόλης

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση νιτροϊμιδαζολών με το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ωστόσο, οι νιτροϊμιδαζόλες ενδέχεται να μειώσουν την κάθαρση της 5-FU, και επομένως να αυξήσουν τα επίπεδα της 5-FU στο πλάσμα. Συνιστάται προσοχή, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα του Teysuno.

#### Μεθοτρεξάτη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη συγχορήγηση μεθοτρεξάτης με το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ωστόσο, τα πολυγλουταμινικά παράγωγα της μεθοτρεξάτης αναστέλλουν τη θυμιδική συνθετάση και τη διυδροφολική αναγωγή, αυξάνοντας ενδεχομένως την κυτταροτοξικότητα της 5-FU. Συνιστάται προσοχή, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα του Teysuno.

#### Κλοζαπίνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση κλοζαπίνης με το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ωστόσο, εξαιτίας δυνατών συνεργιστικών φαρμακοδυναμικών επιδράσεων (μυελοτοξικότητα), συνιστάται προσοχή, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα αιματολογικής τοξικότητας του Teysuno.

#### Σιμετιδίνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση σιμετιδίνης με το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ωστόσο, συγχορήγηση ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση και, κατά συνέπεια, να αυξήσει τα επίπεδα της 5-FU στο πλάσμα. Συνιστάται προσοχή, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα του Teysuno.

#### Αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου

Η δραστηριότητα ενός αντιπηκτικού κουμαρινικού τύπου ενισχύθηκε από το Teysuno. Συνιστάται προσοχή, καθώς συγχορήγηση Teysuno και κουμαρινικής αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Φαινοτοΐνη

Οι φθοριοπυριμιδίνες μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση φαινοτοΐνης στο πλάσμα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με φαινοτοΐνη, προκαλώντας τοξικότητα από τη φαινοτοΐνη. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των επιπέδων φαινοτοΐνης στο αίμα/πλάσμα, όταν συγχορηγούνται Teysuno με φαινοτοΐνη. Εάν ενδείκνυται, η δόση της φαινοτοΐνης θα πρέπει



να προσαρμοστεί σύμφωνα με την ΠΧΠ της φαινοϋίνης. Αν εμφανιστεί τοξικότητα από την φαινοϋίνη, θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα.

### Άλλα

Με βάση μη κλινικά δεδομένα, η αλλοπουρινόλη μπορεί να μειώσει την αντινεοπλασματική δράση λόγω καταστολής της φωσφορυλίωσης της 5-FU. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με το Teysuno θα πρέπει να αποφεύγεται.

### Τροφή

Η χορήγηση του Teysuno με γεύμα μείωσε την έκθεση στην οτερακίλη και τη γιμερακίλη, με πιο έντονη επίδραση στην οτερακίλη σε σύγκριση με αυτήν στη γιμερακίλη (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με νερό τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 1 ώρα μετά από κάποιο γεύμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να αποφύγουν να μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Μέτρα αντισύλληψης πρέπει να λαμβάνονται τόσο από τους άνδρες όσο και από τις γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της αγωγής με Teysuno και μέχρι και 6 μήνες μετά τη διακοπή της.

### Κύηση

Το Teysuno αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3). Υπήρξαν ορισμένες αναφορές περιστατικού εμβρυϊκών ανωμαλιών. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Όπως και με άλλες φθοριοπυριμιδίνες, η χορήγηση Teysuno προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα και τερατογένεση σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε περίπτωση που η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το Teysuno, θα πρέπει να διακοπεί η αγωγή και να της εξηγηθεί ο δυνητικός κίνδυνος για το κύημα. Θα πρέπει να εξεταστεί η δυνατότητα γενετικής συμβουλευτικής.

### Θηλασμός

Το Teysuno αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν είναι γνωστό εάν το Teysuno ή οι μεταβολίτες του εκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά στοιχεία σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση του Teysuno ή των μεταβολιτών του στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της αγωγής με Teysuno.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μη κλινικές μελέτες έδειξαν ότι το Teysuno δεν εμφανίζεται να επηρεάζει την γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ανατρέξτε στη ΠΧΠ της σισπλατίνης για τις επιδράσεις της σισπλατίνης στη γονιμότητα, την κύηση και τη γαλουχία.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Teysuno έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, καθώς κόπωση, ζάλη, θολή όραση και ναυτία είναι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη βασίζεται κυρίως σε δεδομένα κλινικής μελέτης σε 593 ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο που έλαβαν αγωγή με το συγκεκριμένο σχήμα. Επιπρόσθετα, υπάρχει εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά από περισσότερους από 866.000 ασθενείς ασιατικής (κυρίως ιαπωνικής) εθνικότητας.

Μεταξύ 593 ασθενών που έλαβαν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη, οι πλέον συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (Βαθμός 3 ή υψηλότερος με συχνότητα τουλάχιστον 10%) ήταν ουδετεροπενία, αναμμία και κόπωση.

##### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες κατηγορίες χρησιμοποιούνται για την κατάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά συχνότητα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι συχνότητες των πολύ συχνών, συχνών και όχι συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών προέρχονται από 593 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε κλινικές δοκιμές. Οι συχνότητες των ιατρικά σημαντικών σπάνιων και πολύ σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών εκτιμώνται από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος 866.000 ασθενών στην Ασία (κυρίως Ιαπώνων), οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αγωγή με βάση το Teysuno. Κάθε όρος παρουσιάζεται μόνο στην πιο κοινή του κατηγορία και στην κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 9: Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες/Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ουδετεροπενική σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, σηψαιμία, λοίμωξη, πνευμονία, βακτηριαμία, λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, οξεία πυελονεφρίτιδα, ουρολοίμωξη, φαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, οδοντική λοίμωξη, καντιντίαση, στοματικός έρπης, παρωνυχία, δοθιήνας	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται αι κύστεις και πολύποδες)			αιμορραγία όγκου, καρκινικό άλγος	

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναμία, θρομβοπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία,	Πανκυτταροπενία, παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση αυξημένη (INR), υποπροθρομβιναιμία, ελαττωμένος χρόνος προθρομβίνης, κοκκιοκυτταροπενία, λευκοκυττάρωση, ηωσινοφιλία, λεμφοκυττάρωση, μειωμένος αριθμός μονοκυττάρων, αυξημένος αριθμός μονοκυττάρων, θρομβοκυττάρωση	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Επινεφριδιακή αιμορραγία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Αφυδάτωση, υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια, υπασβεστιαμία, υπομαγνησιαμία, υπολευκωματιναιμία, υπερκαλιαιμία	Υπεργλυκαιμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, υποφωσφαταιμία, υπερμαγνησιαμία, ουρική αρθρίτιδα, υποπρωτεϊναιμία, υπερσφαιριναιμία, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη πρόσληψη τροφής από το στόμα	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Συγγυτική κατάσταση, ανησυχία, διαταραχές της προσωπικότητας, ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη, άγχος, μειωμένη γενετήσια ορμή, σεξουαλική αναστολή	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια	Ζάλη, κεφαλαλγία, δυσγευσία	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφρακτο παρεγκεφαλίδας, διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, σπασμοί, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συγκοπή, ημιπάρεση, αφασία, αταξία, μεταβολική εγκεφαλοπάθεια, απώλεια συνείδησης, ακουστική νευρίτιδα, επηρεασμένη μνήμη, διαταραχές ισορροπίας, υπνηλία, τρόμος, αγευσία, παροσμία, αίσθηση εγκαύματος, μυρμηκίαση	Λευκοεγκεφαλοπάθεια, ανοσμία

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες/Πολύ σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχές της όρασης, δακρυϊκή διαταραχή, επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικές διαταραχές, διαταραχή του κερατοειδούς β	Οφθαλμική αλλεργία, βλεφαρόπτωση, ερύθημα βλεφάρου,	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, κώφωση	Ήλιγγος, συμφόρηση του ωτός, δυσφορία του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές			Καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, περικαρδιακή συλλογή, κολπική μαρμαρυγή, στηθάγχη, καρδιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση,	Θρόμβωση λαγόνιας αρτηρίας, υποογκαιμική καταπληξία, θρόμβωση αρτηριακού σκέλους, θρόμβωση, έξαψη, θρόμβωση πυελικής φλέβας, θρομβοφλεβίτιδα, φλεβίτιδα, επιπολής φλεβίτιδα, ορθοστατική υπόταση, αιμάτωμα, υπεραιμία, έξαψη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια, επίσταξη, λόξυγκας, βήχας	Πνευμονική εμβολή, αιμορραγία αναπνευστικής οδού, δύσπνοια κόπωσης, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινόρροια, φαρυγγικό ερύθημα, αλλεργική ρινίτιδα, δυσφωνία, παραγωγικός βήχας, ρινική συμφόρηση	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα	Γαστρεντερική αιμορραγία, στοματίτιδα, φλεγμονή του γαστρεντερικού, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, , ξηροστομία	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, οισοφαγίτιδα, γαστρεντερικές λοιμώξεις, ειλός, γαστρεντερική απόφραξη, ασκίτης, οίδημα χειλέων, σπασμός οισοφάγου, γαστρικό έλκος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρίτιδα παλινδρόμησης, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, γαστρεντερικές διαταραχές, πρωκτική αιμορραγία, αιμορροΐδες, υπερέκκριση σιέλου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, διαταραχές των σιελογόνων αδένων, χειλίτιδα, αεροφαγία, ερυγή, γλωσσοδυνία, στοματικό άλγος, εύθραυστα δόντια	Οξεία παγκρεατίτιδα , τελική ειλεΐτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα, υπέρχρωση δέρματος, ξηροδερμία, κνησμός, αλωπεκία	Αποφολιδωτικό εξάνθημα, αποφολίδωση του δέρματος, νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα, φλύκταινα με αιματηρό υγρό, αλλεργική δερματίτιδα, δερματική αντίδραση, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, πορφύρα, υπεριδρωσία, νυχτερινές εφιδρώσεις, ατροφία των νυχιών, διαταραχή της μελάγχρωσης, αποχρωματισμός του δέρματος, υπερτρίχωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson αντίδραση φωτοευαισθησίας, διαταραχή των ονύχων

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες/Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικό άλγος	Μυϊκοί σπασμοί, αρθραλγία, άλγος των άκρων, οσφυαλγία, αυχεναλγία, οστικό άλγος, διόγκωση αρθρώσεων, δυσφορία άκρων, μυϊκή δυσκαμψία, μυϊκή αδυναμία,	Ραβδομύλωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική ανεπάρκεια, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ουρία αίματος αυξημένη	Τοξική νεφροπάθεια, ολιγουρία, αιματοουρία, νεφρική ανεπάρκεια, πολλακιουρία, αυξημένη κρεατινίνη στο αίμα, μειωμένη κρεατινίνη στο αίμα,	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Στυτική δυσλειτουργία, ευαισθησία μαστού, άλγος θηλής μαστού	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση, εξασθένιση	Φλεγμονή του βλεννογόνου, πυρεξία, σωματικό βάρος μειωμένο, περιφερικό οίδημα, ρίγη	Πολυοργανική ανεπάρκεια, ελαττωμένη φυσική κατάσταση, άλγος, οίδημα, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο οίδημα, οίδημα προσώπου, τοπικό οίδημα, εντοπισμένο οίδημα, σωματικό βάρος αυξημένο, πρόωρος κορεσμός, αίσθημα ψύχους, αντίδραση της θέσης ένεσης, αίσθημα κακουχίας	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Μώλωπας, λανθασμένη χορήγηση φαρμάκων	
<p><sup>a</sup> Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Έρευνες» έχουν ανακατανεμηθεί στις κλινικά συναφείς κατηγορίες/οργανικά συστήματα, τις σχετικές με το όργανο-στόχο.          Διαφορετικοί προτιμώμενοι όροι του MedDRA, οι οποίοι θεωρήθηκαν κλινικά παραμφορείς έχουν ομαδοποιηθεί σε έναν μοναδικό όρο.</p> <p><sup>b</sup> συμπεριλαμβανομένων του ελλείμματος του επιθηλίου του κερατοειδούς, της διάβρωσης του κερατοειδούς, της αλλοίωσης του κερατοειδούς, της θολερότητας του κερατοειδούς, της διάτρησης του κερατοειδούς, της κερατίτιδας, της στικτής κερατίτιδας, της ελκώδους κερατίτιδας, της μειωμένης οπτικής οξύτητας, ανεπάρκειας βλαστικών κυττάρων του σκληροκερατοειδούς ορίου, των διαταραχών της όρασης, της θαμπής όρασης.</p>				

### Άλλες κλινικές μελέτες με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη

Αν και οι μελέτες του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη που πραγματοποιήθηκαν στην Ιαπωνία χρησιμοποίησαν δόσεις και δοσολογικά σχήματα που διέφεραν από το παρόν σχήμα, το προφίλ ασφάλειας που προέκυψε από αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιο, με τις πιο συχνές τοξικότητες να είναι αιματολογικές, γαστρεντερικές, κόπωση και ανορεξία.

### Εμπειρία παρακολούθησης ασθενών με γαστρικό καρκίνο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Το προφίλ ασφάλειας του Teysuno σε μία μελέτη παρακολούθησης ασφάλειας μετά την κυκλοφορία στην Ιαπωνία 4.177 ασθενών που έλαβαν αγωγή με Teysuno κατά του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου ήταν γενικά παρόμοια με αυτό που παρατηρήθηκε με αυτό το σχήμα και στις ιαπωνικές καταχώρησης μελέτες (δηλαδή, κύριες τοξικότητες ήταν λευκοπενία, ανορεξία, και ναυτία/έμετος).

### Ασφάλεια του Teysuno σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο για τους οποίους δεν είναι δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός ή καρδιαγγειακής τοξικότητας

Σε μια υποομάδα 53 ασθενών με mCRC, στα πλαίσια μιας μελέτης κοόρτης 200 ασθενών με διαφορετικούς συμπαγείς όγκους, η πλειονότητα αυτών των ασθενών με mCRC (92%), οι οποίοι εμφάνισαν καρδιοτοξικότητα ενώ υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία με βάση την καπεσιταβίνη ή την 5-FU, μπορούσαν να μεταβούν με ασφάλεια σε S-1 και να συνεχίσουν τη θεραπεία, ενώ υποτροπιάζουσα καρδιοτοξικότητα (βαθμού 1) παρατηρήθηκε στο 8%. Άλλα ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με S-1 σε αυτή την υποομάδα περιλάμβαναν αιματολογική τοξικότητα βαθμού 3-4 σε ποσοστό 8% και μη αιματολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 2-4 σε ποσοστό 36% (νευροπάθεια 15%, λοίμωξη 7%, θρομβοεμβολικό συμβάν 6%, διάρροια 4%, ναυτία 2%, σύνδρομο χειρός-ποδός 2%).

Σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης 47 ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο από το Ολλανδικό μητρώο ορθοκολικού καρκίνου (PLCRC) που άλλαξαν σε S-1 λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός (HFS) που προκλήθηκε από την καπεσιταβίνη (n=36) ή λόγω καρδιοτοξικότητας (n=10), η βαρύτητα του HFS μειώθηκε ή υποχώρησε πλήρως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με S-1 και δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υποτροπής της καρδιακής τοξικότητας σε κανέναν από τους 10 ασθενείς που άλλαξαν σε S-1 λόγω καρδιακών ανεπιθύμητων συμβάντων.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

#### Οφθαλμική τοξικότητα

Οι όροι για τη σχετιζόμενη με την αγωγή οφθαλμική τοξικότητα έχουν συνδυαστεί ως εξής: Η μόνη ανεπιθύμητη αντίδραση Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν η μειωμένη οπτική οξύτητα.

- Ο όρος «διαταραχές της όρασης» περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της θαμπής όρασης, διπλωπίας, φωτοφίας, μειωμένης οπτικής οξύτητας, και τύφλωσης.
- Ο όρος «δακρυϊκή διαταραχή» περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αυξημένης δακρύρροιας, ξηροφθαλμίας και επίκτητης στένωσης του δακρυϊκού πόρου.
- Ο όρος «οφθαλμική διαταραχή» περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του οφθαλμικού κνησμού, οφθαλμικής υπεραιμίας, οφθαλμικού ερεθισμού, οφθαλμικής διαταραχής και αίσθησης ξένου σώματος στον οφθαλμό.

#### Νευροπάθεια

Κεντρική και περιφερική νευροπάθεια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ο όρος «περιφερική νευροπάθεια» περιλαμβάνει τις ακόλουθες αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις: περιφερική αισθητική νευροπάθεια, παραισθησία, υπαισθησία, περιφερική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια, νευροτοξικότητα, και δυσαισθησία.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηλικιωμένοι ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2)

Η σύγκριση της ασφάλειας σε 71 ασθενείς  $\geq 70$  ετών (ηλικιωμένοι) και σε 450 ασθενείς  $< 70$  ετών που έλαβαν θεραπεία με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη στη μελέτη FLAGS κατέδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης όλων των ανεπιθύμητων αντιδράσεων Βαθμού 3 ή υψηλότερου (62% έναντι 52%), όλων των σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (30% έναντι 19%), καθώς και το ποσοστό των πρόωρων διακοπών λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων τόσο στο Teysuno όσο και στην σισπλατίνη (21% έναντι 12%) φάνηκαν να είναι υψηλότερα σε ασθενείς  $\geq 70$  ετών. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση κατέδειξε ότι η έκθεση στη 5-FU έτεινε να αυξάνεται με την ηλικία, αλλά η έκταση της αύξησης ήταν εντός του εύρους της ατομικής μεταβλητότητας. Αυτές οι διαφορές με την ηλικία σχετίζονταν με διαφορές στη νεφρική λειτουργία, όπως μετράται μέσω της κάθαρσης κρεατινίνης (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Φύλο

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ αρρένων (N=382) και θηλέων (N=139) στη μελέτη FLAGS.

### Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4, και 5.2)

Η σύγκριση 218 ασθενών με ήπια νεφρική ανεπάρκεια κατά την έναρξη (CrCl 51 έως 80 ml/min) με 297 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη (CrCl  $> 80$  ml/min) που έλαβαν θεραπεία με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη στα πλαίσια της μελέτης FLAGS υπέδειξε ότι δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ των ασθενών με ήπια νεφρική ανεπάρκεια και ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο σύνολο των κύκλων και των κοορτών ήταν διάρροια (57,6%), ναυτία (42,4%), έμετος (36,4%), κόπωση (33,3%) και αναιμία (24,2%). Σε αυτήν τη μελέτη 7 ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια έλαβαν θεραπεία με 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno δις ημερησίως, ενώ 7 ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια έλαβαν 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια δεν παρατηρήθηκαν στον Κύκλο 1 περιοριστικές της δόσης τοξικότητες. Η συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος που παρατηρήθηκε στο σύνολο των κύκλων στους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ήταν 28,6% και 44,4% αντίστοιχα. Η δόση για έναν ασθενή στην κοορτή σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας μειώθηκε σε 13,2 mg/m<sup>2</sup> άπαξ ημερησίως στην αρχή του Κύκλου 12 λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (διάρροια Βαθμού 2) κατά τον Κύκλο 11.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με Teysuno ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη διεύθυνση: μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υψηλότερη εφάπαξ δόση Teysuno που ελήφθη ήταν 1400 mg. Αυτός ο ασθενής ανέπτυξε λευκοπενία (Βαθμού 3). Οι αναφερθείσες εκδηλώσεις της οξείας υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια, βλεννογονίτιδα, γαστρεντερικό ερεθισμό, αιμορραγία, καταστολή του

μυελού των οστών και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η ιατρική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να περιλαμβάνει συνήθεις θεραπευτικές και υποστηρικτικές ιατρικές παρεμβάσεις με στόχο τη διόρθωση των κλινικών εκδηλώσεων και την πρόληψη πιθανών επιπλοκών τους.

Δεν υπάρχει γνωστό διαθέσιμο αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες, κωδικός ATC: L01BC53.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Teysuno είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν με βάση την φθοριοπυριμιδίνη. Είναι ένας συνδυασμός σταθερής δόσης τριών δραστικών ουσιών, της τεγαφούρης, η οποία μετά την απορρόφηση μετατρέπεται στην αντικαρκινική ουσία 5-FU, της γιμερακίλης, ενός αναστολέα της διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD), για την αποτροπή της αποικοδόμησης της 5-FU από τον οργανισμό, και της στερακίλης, ενός αναστολέα της οροτικής φωσφοριβοσυλτρανσφεράσης (OPRT), ο οποίος μειώνει τη δραστηριότητα της 5-FU στο φυσιολογικό γαστρεντερικό βλεννογόνο. Ο συνδυασμός των τεγαφούρης, γιμερακίλης και στερακίλης επιλέχθηκε να είναι σε μοριακή αναλογία 1:0.4:1 ως τη βέλτιστη για τη διατήρηση της έκθεσης στη 5-FU και κατά συνέπεια της αντινεοπλασματικής δράσης με ταυτόχρονη ελάττωση της τοξικότητας που σχετίζεται με τη 5-FU μόνο.

Η τεγαφούρη είναι ένα πρόδρομο φάρμακο της 5-FU με καλή βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η τεγαφούρη μετατρέπεται σταδιακά σε 5-FU *in vivo*, κυρίως μέσω της ενζυμικής δραστηριότητας του CYP2A6 στο ήπαρ. Η 5-FU μεταβολίζεται από το ηπατικό ένζυμο DPD. Η 5-FU ενεργοποιείται στο εσωτερικό των κυττάρων με φωσφορυλίωση προς τον ενεργό της μεταβολίτη, μονοφωσφορική 5-φθορο-δεοξουριδίνη (FdUMP). Η FdUMP και ο ανηγμένος φολινικός εστέρας συνδέονται με τη θυμιδική συνθετάση προς σχηματισμό μιας τριαδικής δομής, η οποία αναστέλλει τη σύνθεση DNA. Επιπρόσθετα, η τριφωσφορική 5-φθοριουριδίνη (FUTP) ενσωματώνεται στο RNA διαταράσσοντας τις λειτουργίες του RNA.

Η γιμερακίλη αναστέλλει το μεταβολισμό της 5-FU, καθώς αναστέλλει αντιστρεπτά και επιλεκτικά την DPD, το κύριο μεταβολικό ένζυμο της 5-FU, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται υψηλότερες συγκεντρώσεις 5-FU στο πλάσμα με τη χορήγηση χαμηλότερης δόσης τεγαφούρης.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η στερακίλη κατανεμήθηκε σε υψηλές συγκεντρώσεις σε φυσιολογικούς ιστούς του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν στο αίμα και στον ιστό του όγκου σε μελέτες σε ζώα.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία μελέτη κλιμάκωσης της δόσης, η οποία συνέκρινε την ανεκτικότητα της 5-FU στο Teysuno και της τεγαφούρης+γιμερακίλης (χωρίς στερακίλη), το επίπεδο δόσης 25 mg/m<sup>2</sup> δεν στάθηκε δυνατό να επιτευχθεί απουσία στερακίλης λόγω της εμφάνισης τοξικότητας που περιορίζει τη δόση (Βαθμού 3 διάρροια σε 2 ασθενείς και καρδιο-αναπνευστική ανακοπή σε 1 ασθενή) στον κλάδο τεγαφούρης+γιμερακίλης. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της 5-FU ήταν παρόμοιο παρουσία και απουσία στερακίλης.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση 5-FU στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) συγκέντρωσης-χρόνου ήταν περίπου 3 φορές υψηλότερη μετά τη χορήγηση Teysuno από ό, τι μετά τη χορήγηση τεγαφούρης μόνο, παρά την κατά 16 φορές χαμηλότερη δόση Teysuno (50 mg τεγαφούρης) σε σύγκριση με τη δόση τεγαφούρης μόνο (800 mg), και αποδίδεται στην αναστολή της DPD από την



γμερακίλη. Η μέγιστη συγκέντρωση ουρακίλης στο πλάσμα παρατηρήθηκε στις 4 ώρες, με επιστροφή στη γραμμή βάσης εντός 48 ωρών περίπου μετά τη χορήγηση, υποδεικνύοντας την αναστρεψιμότητα της αναστολής της DPD από τη γμερακίλη.

Μια μελέτη της επίδρασης του Teysuno στην καρδιακή επαναπόλωση, η οποία διεξήχθη σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, ικανοποίησε τον ορισμό της μελέτης με αρνητικό αποτέλεσμα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ICH). Δεν παρατηρήθηκε σταθερή σχέση μεταξύ των απόλυτων τιμών του διαστήματος QTcF ή της διαφοράς από τις τιμές γραμμής βάσης και της μέγιστης συγκέντρωσης των συστατικών του Teysuno στο πλάσμα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια μελέτη Φάσης I καθιέρωσε το τρέχον δοσολογικό σχήμα με την αξιολόγηση κοόρτεων Teysuno και σισπλατίνης 30 mg/m<sup>2</sup> και 60 mg/m<sup>2</sup> (παρατηρηθείσες τοξικότητες που περιορίζουν τη δόση [DLT] ήταν κόπωση, και διάρροια και αφυδάτωση); 25 mg/m<sup>2</sup> και 60 mg/m<sup>2</sup>; και 25 mg/m<sup>2</sup> και 75 mg/m<sup>2</sup>. Παρά την απουσία DLT στην τελευταία κοόρτη, η δόση της σισπλατίνης δεν αυξήθηκε πάνω από τα 75 mg/m<sup>2</sup>.

Στη μελέτη Φάσης III FLAGS δεν αναδείχθηκε σχέση μεταξύ του AUC της 5-FU (σκέλος Teysuno/σισπλατίνης) ή της συγκέντρωσης 5-FU (σκέλος 5-FU/σισπλατίνης) κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1 και της αποτελεσματικότητας για τη συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ή την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival, PFS).

Μία μελέτη Φάσης I πραγματοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η φαρμακοκινητική των συνιστωσών του Teysuno και των μεταβολιτών τους σε ασθενείς με καρκίνο με μειωμένη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε αυτήν τη μελέτη η αντιογκική δράση μετρήθηκε με βάση την καλύτερη συνολική ανταπόκριση του όγκου. Η πλειοψηφία (70,4%) των ασθενών είχε ως καλύτερη ανταπόκριση «σταθερή νόσο» (σύμφωνα με αξιολόγηση ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST) και 29,6% των ασθενών είχαν ως καλύτερη συνολική ανταπόκριση «πρόοδο νόσου». Δεν παρατηρήθηκαν τοξικότητες περιοριστικές της δόσης κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας.

#### Προχωρημένος γαστρικός καρκίνος

Τα δεδομένα μιας πολυκεντρικής, πολυεθνικής (εκτός Ασίας), τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης, ανοικτής κλινικής μελέτης Φάσης III (FLAGS) υποστηρίζουν τη χρήση του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη ως θεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο. Στη μελέτη αυτή, 521 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με Teysuno (25 mg/m<sup>2</sup> από το στόμα δύο φορές ημερησίως για 21 ημέρες ακολουθούμενες από περίοδο ανάπαυσης 7 ημερών) σε συνδυασμό με σισπλατίνη (75 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 4 εβδομάδες) και 508 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 ώρες ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση τις Ημέρες 1 έως 5, επαναλαμβανόμενη κάθε 4 εβδομάδες) και σισπλατίνη (100 mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση την Ημέρα 1, επαναλαμβανόμενη κάθε 4 εβδομάδες). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρατίθενται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και αρχικά χαρακτηριστικά των ασθενών στη μελέτη FLAGS.

	<b>Teysono + σισπλατίνη 75mg/m<sup>2</sup> (N=521)</b>	<b>5-FU + σισπλατίνη 100 mg/m<sup>2</sup> (N=508)</b>
Φύλο, n (%)		
Άρρενες	382 (73)	347 (68)
Θήλεις	139 (27)	161 (32)
Ηλικία, έτη		
Διάμεσος (Διακύμανση)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Φυλή, n (%)		
Λευκοί		
Μαύροι ή Αφρικανοαμερικάνοι	447 (86)	438 (86)
Ασιάτες	5 (1,0)	7 (1,4)
	25	

Ινδιάνοι ή Αυτόχθονες της Αλάσκας	4 (0,8)	4 (0,8)
Άλλοι	4 (0,8)	6 (1,2)
	61 (12)	53 (10)
Κατάσταση απόδοσης κατά ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Θέση της πρωτογενούς βλάβης, n (%)		
Στόμαχος	438 (84)	417 (82)
Γαστρο-οισοφαγική συμβολή	82 (16)	88 (17)
Αμφότερα	1 (0,2)	3 (0,6)
Μεταστατική νόσος, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥2 μεταστατικά κέντρα	340 (65)	327 (64)

Όσον αφορά στο κύριο τελικό σημείο της συνολικής επιβίωσης, το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη ήταν τουλάχιστον ισοδύναμο της 5-FU σε συνδυασμό με σισπλατίνη (βλέπε Πίνακα 11). Κατά το χρόνο της πρωτογενούς ανάλυσης, η διάμεσος της παρακολούθησης της συνολικής επιβίωσης στην πλήρη ομάδα ανάλυσης ήταν 18,3 μήνες.

Πίνακας 11: Συνολική επιβίωση και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στη μελέτη FLAGS

Στόχος Πληθυσμός	Teysuno + σισπλατίνη		5-FU + σισπλατίνη		Λόγος κινδύνου [95% CI]
	N	Διάμεσος [95% CI] μήνες	N	Διάμεσος [95% CI] μήνες	
Συνολική επιβίωση					
Πρόθεση για θεραπεία	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Πλήρης ομάδα ανάλυσης	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου					
Πλήρης ομάδα ανάλυσης	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

CI = διάστημα εμπιστοσύνης: Πλήρης ομάδα ανάλυσης = δεδομένα όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών που έλαβαν αγωγή, τα οποία έχουν αναλυθεί σύμφωνα με την κατανομή τους (πληθυσμός πρωτογενούς ανάλυσης)

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Teysuno σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο αδενοκαρκίνωμα του στομάχου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### Μεταστατικός ορθοκολικός καρκίνος μετά από αλλαγή σε Teysuno όταν δεν ήταν δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός ή καρδιαγγειακής τοξικότητας

Σε μια ευρωπαϊκή μελέτη κοόρτης 200 ασθενών που άλλαξαν από θεραπεία με βάση την 5-FU ή την καπεσιταβίνη λόγω καρδιοτοξικότητας για να συνεχίσουν με θεραπεία με βάση το Teysuno, υπάρχει μια υποομάδα ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (n=53). Σε αυτή την υποομάδα του mCRC, η πλειονότητα των ασθενών (92%) ήταν σε θέση να αλλάξουν με ασφάλεια σε Teysuno και να συνεχίσουν τη θεραπεία ανεξάρτητα από τους συνδυασμούς θεραπειών, ενώ υποτροπιάζουσα καρδιοτοξικότητα παρατηρήθηκε στο 8% (όλες οι περιπτώσεις ήταν βαθμού 1). Με την αλλαγή αυτή, το 100% των ασθενών μπόρεσε να ολοκληρώσει την προγραμματισμένη χημειοθεραπεία τους. Επιπλέον, για τους ασθενείς με CRC με μεταστατική νόσο, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 26 μήνες (95% CI 22-31), με ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης 12%.

Σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης 47 ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο από το Ολλανδικό μητρώο ορθοκολικού καρκίνου (PLCRC) που άλλαξαν σε S-1 λόγω συνδρόμου χειρός-

ποδός (HFS) που προκλήθηκε από την καπεσιταβίνη (n=36) ή λόγω καρδιοτοξικότητας (n=10), ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της θεραπείας με καπεσιταβίνη έως την πρώτη τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου μετά την έναρξη της θεραπείας με S-1 ήταν 414 ημέρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης 332-568 ημέρες).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) απλής και πολλαπλής δόσης του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες. Δεκαοκτώ επιπλέον ΦΚ μελέτες διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το σχετικό σχήμα ως μονοθεραπεία. Όλες οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο.

### Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης των 50 mg Teysuno (εκφραζόμενο ως περιεχόμενο τεγαφούρης) στον άνθρωπο (περίπου 30 mg/m<sup>2</sup> με βάση επιφάνεια σώματος 1,56 – 2,10 m<sup>2</sup> για ένα τυπικό ασθενή, N = 14), η διάμεση τιμή T<sub>max</sub> για τα συστατικά του Teysuno τεγαφούρη, γιμερακίλη και οτερακίλη ήταν 0,5, 1,0 και 2,0 ώρες αντίστοιχα, και η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD) του AUC<sub>0-inf</sub> και της C<sub>max</sub> ήταν 14595 ± 4340 ng.hr/ml και 1762 ± 279 ng/ml για την τεγαφούρη, 1884 ± 640 ng.hr/ml και 452 ± 102 ng/ml για τη γιμερακίλη, 556 ± 281 ng.hr/ml και 112 ± 52 ng/ml για την οτερακίλη. Η διάμεση τιμή T<sub>max</sub> για τη 5-FU ήταν 2,0 ώρες και οι μέσες τιμές του AUC<sub>0-inf</sub> και της C<sub>max</sub> ήταν 842 ± 252 ng.hr/ml και 174 ± 58 ng/ml. Τα επίπεδα τεγαφούρης, γιμερακίλης, οτερακίλης και 5-FU ήταν ποσοτικά προσδιορίσιμα μέχρι και 10 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Μετά τη χορήγηση δόσεων 30 mg/m<sup>2</sup>, οι συνθήκες σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκαν για την τεγαφούρη, τη γιμερακίλη και την οτερακίλη το αργότερο έως την Ημέρα 8.

Μετά τη χορήγηση πολλαπλής δόσης (30 mg/m<sup>2</sup>, εκφραζόμενο ως περιεχόμενο τεγαφούρης, δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες, N=10), η διάμεση τιμή T<sub>max</sub> για την τεγαφούρη, τη γιμερακίλη και την οτερακίλη ήταν 0,8, 1,0, και 2,0 ώρες αντίστοιχα και η αντίστοιχη μέση τιμή ± SD του AUC<sub>(0-12h)</sub> και της C<sub>max</sub> ήταν 19967 ± 6027 ng.hr/ml και 2970 ± 852 ng/ml για την τεγαφούρη, 1483 ± 527 ng.hr/ml και 305 ± 116 ng/ml για τη γιμερακίλη, και 692 ± 529 ng.hr/ml και 122 ± 82 ng/ml για την οτερακίλη. Η διάμεση τιμή T<sub>max</sub> για τη 5-FU ήταν 2,0 ώρες και οι μέσες τιμές του AUC<sub>(0-12h)</sub> και της C<sub>max</sub> ήταν 870 ± 405 ng.hr/ml και 165 ± 62 ng/ml αντίστοιχα.

Η χορήγηση Teysuno μεταγευματικά οδήγησε σε μείωση του AUC<sub>0-inf</sub> της οτερακίλης κατά περίπου 71% και της γιμερακίλης κατά περίπου 25% σε σχέση με την χορήγηση υπό συνθήκες νηστείας. Η ταυτόχρονη χορήγηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) μείωσε την επίδραση της τροφής στο φαρμακοκινητικό προφίλ της οτερακίλης, αλλά όχι με περιθώριο επαρκές για να αναιρέσει πλήρως την επίδραση της τροφής. Υπήρξε 15% μείωση του AUC<sub>0-inf</sub> της 5-FU όταν χορηγήθηκε μεταγευματικά, σε σύγκριση με τη χορήγηση υπό συνθήκες νηστείας, και η έκθεση στην τεγαφούρη δεν μεταβλήθηκε λόγω της τροφής (καταδεικνύοντας έτσι απουσία επίδρασης της τροφής).

Η μέση τιμή του AUC<sub>0-inf</sub> και της C<sub>max</sub> της 5-FU ήταν περίπου 3 φορές μεγαλύτερες μετά τη χορήγηση του Teysuno (50 mg εκφραζόμενο ως περιεχόμενο τεγαφούρης) από ό,τι μετά τη χορήγηση τεγαφούρης μόνο (800 mg), ενώ οι τιμές του AUC<sub>0-inf</sub> και της C<sub>max</sub> για τον μεταβολίτη της 5-FU α φθορο-β-αλανίνη (FBAL) ήταν περίπου 15 έως 22 φορές χαμηλότερες μετά τη χορήγηση του Teysuno από ότι μετά τη χορήγηση της τεγαφούρης.

Το συστατικό οτερακίλη του Teysuno δεν επηρέασε το φαρμακοκινητικό προφίλ της 5-FU, της τεγαφούρης, της γιμερακίλης, της FBAL, ή της ουρακίλης. Το συστατικό γιμερακίλη δεν επηρέασε το φαρμακοκινητικό προφίλ της τεγαφούρης.

### Κατανομή

Η οτερακίλη, η γιμερακίλη, η 5-FU και η τεγαφούρη δεσμεύονται σε πρωτεΐνη κατά 8,4%, 32,2%, 18,4%, και 52,3% αντίστοιχα. Η δέσμευση σε πρωτεΐνη στον ανθρώπινο ορό δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση σε ένα εύρος από 0,1 έως 1,0 μg/ml για την οτερακίλη, τη γιμερακίλη και τη 5-FU και 1,2 με 11,8 μg/ml για την τεγαφούρη.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την κατανομή ραδιοσημασμένων συστατικών του Teysuno. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα ενδοφλέβιας χρήσης για το Teysuno στον άνθρωπο, ο όγκος κατανομής μπορεί να εκτιμηθεί σε γενικές γραμμές από το φαινομενικό όγκο κατανομής και τα δεδομένα ουρικής απέκκρισης ως 16 l/m<sup>2</sup>, 17 l/m<sup>2</sup>, and 23 l/m<sup>2</sup> για την τεγαφούρη, τη γιμερακίλη και την οτερακίλη, αντίστοιχα.

### Βιομετασχηματισμός

Η κύρια μεταβολική οδός της τεγαφούρης είναι μέσω της μετατροπής της σε 5-FU μέσω του CYP2A6 στο ήπαρ, ενώ η γιμερακίλη ήταν σταθερή σε ανθρώπινο ομογενοποιημένο ήπαρ (κλάσμα S9) με άλας λιθίου της 3'-φωσφορικής 5'-φωσφοθειικής αδενοσίνης (PAPS, συμπάραγοντας της θειοτρανσφεράσης) ή φωσφορικό δινουκλεοτίδιο νικοτιναμιδίου-αδενίνης (NADPH). Με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* μελετών, ένα μέρος της οτερακίλης αποδομείται μη ενζυματικά προς 5-αζω-ουρακίλη (5-AZU) από το γαστρικό υγρό, και στη συνέχεια μετατρέπεται σε κυανουρικό οξύ (CA) στον πεπτικό σωλήνα. Τα 5-AZU και CA δεν αναστέλλουν την ενζυματική δραστηριότητα της OPRT. Μόνο ένα μικρό μέρος οτερακίλης μεταβολίζεται στο ήπαρ, λόγω της χαμηλής διαπερατότητας της.

Μια *in vitro* αξιολόγηση, για την οποία χρησιμοποιήθηκαν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, υπέδειξε ότι κανένα από τα τεγαφούρη, γιμερακίλη, ή οτερακίλη δεν παρουσίασε σημαντικές ανασταλτικές επιδράσεις στην ενζυματική δραστηριότητα των ισομορφών του κυτοχρώματος P450 που εξετάστηκαν (δηλαδή, των CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4).

Μια *in vitro* αξιολόγηση, για την οποία χρησιμοποιήθηκαν πρωτογενείς καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων, υπέδειξε ότι η τεγαφούρη (0,7–70 μM), η γιμερακίλη (0,2–25 μM) και η οτερακίλη (0,04–4 μM) είχαν μικρή ή καθόλου επαγωγική επίδραση στη μεταβολική δραστηριότητα των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4/5.

Χρησιμοποιώντας τις συγκεντρώσεις της ουρακίλης στο πλάσμα για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της DPD σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις ουρακίλης στο πλάσμα μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 800 mg τεγαφούρης, ενώ οι συγκεντρώσεις ουρακίλης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg Teysuno (γεγονός που αντανάκλα την αναστολή της DPD από τη γιμερακίλη). Μετά τη χορήγηση τόσο εφάπαξ (50 mg) όσο και πολλαπλής (30 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως) δόσης Teysuno στον άνθρωπο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ουρακίλης, που αντανάκλουν αναστολή της DPD, παρατηρήθηκαν περίπου 4 ώρες μετά τη δόση. Παρόμοια αναστολή παρατηρήθηκε μετά την εφάπαξ ή πολλαπλή δόσολογία. Οι συγκεντρώσεις ουρακίλης στο πλάσμα επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα περίπου 48 ώρες μετά τη χορήγηση, υποδεικνύοντας αναστρεψιμότητα της αναστολής της DPD από τη γιμερακίλη.

### Απομάκρυνση

Στον άνθρωπο, ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής επί της τελικής αποβολής (T<sub>1/2</sub>) της 5-FU που παρατηρείται μετά από χορήγηση Teysuno (που περιέχει τεγαφούρη, ένα πρόδρομο φάρμακο της 5-FU) ήταν μεγαλύτερος (περίπου 1,6 – 1,9 ώρες) από τον χρόνο που έχει στο παρελθόν αναφερθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 5-FU (10 έως 20 λεπτά). Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης Teysuno, οι τιμές του T<sub>1/2</sub> κυμαίνονταν από 6,7 έως 11,3 ώρες για την τεγαφούρη, από 3,1 έως 4,1 ώρες για τη γιμερακίλη και από 1,8 έως 9,5 ώρες για την οτερακίλη.

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης Teysuno, περίπου 3,8% έως 4,2% της χορηγηθείσας τεγαφούρης, 65% έως 72% της χορηγηθείσας γιμερακίλης και 3,5% έως 3,9% της χορηγηθείσας οτερακίλης είχαν απεκκριθεί αμετάβλητα στα ούρα. Μεταξύ των μεταβολιτών, 9,5% με 9,7% της χορηγηθείσας τεγαφούρης απεκκρίθηκε στα ούρα ως 5-FU και περίπου 70% με 77% ως FBAL, αντιπροσωπεύοντας το 83% έως 91% περίπου της χορηγηθείσας δόσης Teysuno (συνολική τεγαφούρη + 5-FU + FBAL). Δεν υπήρξε επίδραση της γιμερακίλης στη νεφρική κάθαρση της τεγαφούρης, της FBAL ή της 5-FU μετά τη χορήγηση Teysuno σε σύγκριση με την κάθαρσή τους μετά τη χορήγηση τεγαφούρης μόνο.

## Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Σε μια ιαπωνική μελέτη Φάσης I, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 5 ομάδες δόσης με δόσεις που κυμαίνονταν από 25 έως 200 mg/σώμα, παρατηρήθηκε αναλογική της δόσης αύξηση της έκθεσης στην τεγαφούρη, τη γιμερακίλη και την οτερακίλη. Ωστόσο, η αύξηση στη 5-FU έτεινε να είναι μεγαλύτερη από ανάλογη της αύξησης της δόσης τεγαφούρης.

## Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των συστατικών και μεταβολιτών του Teysuno αξιολόγησε την επίδραση διαφόρων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του φύλου, της ηλικίας, της τροφής, της εθνικότητας (Καυκάσιοι έναντι Ασιατών), της νεφρικής λειτουργίας και της ηπατικής λειτουργίας σε 315 ασθενείς. Η νεφρική λειτουργία, όπως αντικατοπτρίζεται στην κάθαρση κρεατινίνης, ήταν ο πρωταρχικός παράγοντας που επηρέασε την έκθεση σε γιμερακίλη και 5-FU. Με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης σε 5-FU σε σταθερή κατάσταση. Αυτή η ανάλυση κατέδειξε επίσης ότι η τάση των αλλαγών στη φαρμακοκινητική του Teysuno που παρατηρούνται με την αύξηση της ηλικίας σχετίζονταν με τη μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας, όπως μετράται μέσω της κάθαρσης κρεατινίνης.

## Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μια μελέτη Φάσης I μονοθεραπείας με Teysuno, η οποία διερεύνησε τη φαρμακοκινητική συστατικών και μεταβολιτών σε ασθενείς με φυσιολογική και μειωμένη νεφρική λειτουργία, ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 51 έως 80 ml/min) που ελάμβαναν την ίδια δόση μονοθεραπείας των 30 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως (τη μέγιστη ανεκτή δόση για μονοθεραπεία) όπως ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl >80 ml/min) παρουσίασαν αύξηση στο μέσο AUC<sub>0-inf</sub> της 5-FU σε σχέση με εκείνο των φυσιολογικών ασθενών. Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 30 έως 50 ml/min) που έλαβαν μειωμένη δόση 20 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα δεν έδειξαν σημαντική αύξηση στο μέσο AUC<sub>0-inf</sub> της 5-FU σε σχέση με εκείνη της φυσιολογικής ομάδας. Η αύξηση της έκθεσης στη 5-FU σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια σε αυτή τη μελέτη μαζί με τα αποτελέσματα προσομοίωσης στην φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι μια δόση Teysuno των 25 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια θα μπορούσε να επιτύχει συγκεντρώσεις πλάσματος 5-FU παρόμοιες με εκείνες που επιτυγχάνονται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που λαμβάνουν 30 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως ως μονοθεραπεία και ακόμα σε άτομα με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν 20 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα.

Μετά τη χορήγηση μειωμένης δόσης Teysuno 20 mg/m<sup>2</sup> άπαξ ημερησίως στην ομάδα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl <30 ml/min), οι τιμές AUC<sub>0-inf</sub> μεμονωμένης και AUC<sub>0-t</sub> πολλαπλής δόσης για τη 5-FU ήταν περίπου δύο φορές υψηλότερες στην ομάδα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η οποία ελάμβανε 30 mg/m<sup>2</sup> δις ημερησίως. Συνεπώς, η ημερήσια έκθεση στη 5-FU θα αναμενόταν να είναι συγκρίσιμη σε αυτές τις ομάδες, καθώς η ημερήσια έκθεση σε ασθενείς στην ομάδα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια βασίζεται στη χορήγηση Teysuno άπαξ ημερησίως, ενώ η ημερήσια έκθεση στη 5-FU στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία βασίζεται στη χορήγηση Teysuno δις ημερησίως. Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι η έκθεση στη 5-FU ενδέχεται να κυμαίνεται και να είναι μη αναμενόμενα υψηλή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια λόγω της επίδρασης των διακυμάνσεων της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς.

## Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα AUC των 5-FU, τεγαφούρης, γιμερακίλης ή οτερακίλης μετά τη χορήγηση είτε εφάπαξ είτε πολλαπλών δόσεων Teysuno 30 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης, υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της C<sub>max</sub> της 5-FU και της γιμερακίλης στην ομάδα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια σε σχέση με εκείνη της φυσιολογικής ομάδας, αλλά αυτή η διαφορά δεν παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση πολλαπλής

δόσης.

### Εθνικές διαφορές

Μια μελέτη Φάσης I εξέτασε τη φαρμακοκινητική του Teysuno ως μονοθεραπείας σε Ασιάτες (κινέζους/μαλαισίους) και Καυκάσιους (ΗΠΑ) ασθενείς. Σε συμφωνία με την παρατηρούμενη χαμηλότερη δραστηριότητα του CYP2A6 σε Ασιάτες ασθενείς, η τιμή του AUC<sub>0-12</sub> της τεγαφούρης ήταν υψηλότερη και ο T<sub>1/2</sub> υψηλότερος στην Ασιατική ομάδα σε σύγκριση με την Καυκάσια. Οι τιμές του AUC<sub>0-12</sub> της γιμερακίλης και της ουρακίλης ήταν συγκρίσιμες στις δυο ομάδες, υποδεικνύοντας ότι η αναστολή της DPD ήταν παρόμοια στην Ασιατική και την Καυκάσια ομάδα. Η έκθεση στη 5-FU δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά στις δύο ομάδες. Οι τιμές του AUC<sub>0-12</sub> της στερακίλης στην Ασιατική ομάδα ήταν κατά προσέγγιση το ήμισυ της τιμής στην Καυκάσια ομάδα. Εντούτοις, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, λόγω της μεγάλης ατομικής μεταβλητότητας.

Μελέτες σε Ιάπωνες ασθενείς υπέδειξαν μία επίδραση του πολυμορφισμού του CYP2A6\*4 στη φαρμακοκινητική του Teysuno. Αν και παραλλαγές του CYP2A6 συνδέονται με την φαρμακοκινητική μεταβλητότητα της τεγαφούρης, το AUC της γιμερακίλης, το οποίο επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία, αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα για τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα της 5-FU. Στη μελέτη Φάσης III (FLAGS), το AUC της τεγαφούρης ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με το αλληλόμορφο CYP2A6\*4. Ωστόσο, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά του AUC της 5-FU και της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Συνεπώς, οι διαφορές στον πολυμορφισμό του CYP2A6 μεταξύ Ασιατικών και Δυτικών πληθυσμών δεν φαίνεται να είναι ο καθοριστικός παράγοντας για τις διαφορές στη μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) μεταξύ των πληθυσμών. Εντούτοις, περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα για τον γονότυπο του CYP2A6\*4/\*4 σε Ιάπωνες ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Teysuno υποδεικνύουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα 5-FU σε αυτόν τον υποπληθυσμό. Δεν μπορεί να δοθεί σύσταση δόσης για αυτόν τον υποπληθυσμό. Το συγκεκριμένο αλληλόμορφο CYP2A6\*4 δεν είναι συχνό στον Καυκάσιο πληθυσμό.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με το Teysuno σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους έδειξαν αλλαγές τυπικές της χορήγησης αντικαρκινικού φαρμακευτικού προϊόντος με αποτέλεσμα την πρόκληση εκδήλωσης κυτταροτοξικών επιδράσεων σε πληθυσμούς ταχέως διαιρούμενων κυττάρων, όπως αναιμία, μείωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και του πεπτικού συστήματος, διατάραξη της σπερματογένεσης, και ατροφία στα αρσενικά και θηλυκά όργανα αναπαραγωγής.

Η αγωγή με Teysuno προκάλεσε διάφορες δερματικές επιδράσεις σε αρουραίους (κεράτωση των πελμάτων και της ουράς) και σκύλους (κρούστες και διάβρωση του δέρματος).

Επιπλέον, μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκε υπέρχρωση του δέρματος και των οφθαλμών και θολερότητα του κερατοειδούς σε σκύλους, και καταρράκτες σε αρουραίους. Οι αλλαγές αυτές ήταν αναστρέψιμες.

Το Teysuno δεν φαίνεται να επηρεάζει την αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα σε αρουραίους. Ωστόσο, χορήγηση σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά τη σύλληψη προκάλεσε ποικίλες εξωτερικές, σπλαχνικές και σκελετικές εμβρυϊκές ανωμαλίες σε αρουραίους και κουνέλια. Υπάρχει, συνεπώς, υψηλός κίνδυνος αναπτυξιακής τοξικότητας σε κλινικές δόσεις, κυρίως λόγω της τεγαφούρης (5-FU) και σε μικρότερο βαθμό της στερακίλης.

Το Teysuno δεν ήταν καρκινογόνο ούτε σε αρουραίους ούτε σε ποντικούς. Το Teysuno δεν βρέθηκε να είναι μεταλλαξιογόνο κατά την *in vitro* δοκιμή Ames. Το Teysuno βρέθηκε να είναι κλαστογόνο σε δοκιμές *in vitro* με χρήση πνευμονικών κυττάρων κινέζικων χάμστερ και ασθενώς κλαστογόνο *in vivo* στο μυελό των οστών ποντικού.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα καψακίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο

#### Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Τάλκης

#### Μελάνι εκτύπωσης

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Ινδικοκαρμίνη (E132)

Κηρός καρναούβης

Λευκανθείσα κόμμεα λάκκας

Μονοελαϊκός εστέρας γλυκερόλης

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Αδιαφανείς κυψέλες από PCTFE/PVC/Al οι οποίες περιέχουν 14 καψάκια η κάθε μία. Κάθε συσκευασία περιέχει 42 καψάκια, 84 καψάκια ή 126 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Πλένετε τα χέρια σας μετά το χειρισμό των καψακίων.

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Μαρτίου 2011  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεγαφούρης, 5,8 mg γιμερακίλης και 15,8 mg οτερακίλης (ως καλιούχο άλας).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 93,6 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Το καψάκιο έχει αδιαφανές λευκό σώμα και αδιαφανές λευκό κάλυμμα που φέρει την επισήμανση «TC442» σε γκριζο χρώμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Teysuno ενδείκνυται σε ενήλικες:

- για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη (βλέπε παράγραφο 5.1).
- ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη, με ή χωρίς μπεβασιζουμάμπη, για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο για τους οποίους δεν είναι δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός ή καρδιαγγειακής τοξικότητας που αναπτύχθηκε σε συνθήκες επικουρικής θεραπείας ή μεταστατικής νόσου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Teysuno πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ειδικευμένο γιατρό, ο οποίος έχει εμπειρία στην θεραπεία ασθενών με καρκίνο με χρήση αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγούνται συνταγές εξωτερικού ασθενή για αντιεμετικά και αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η επιφάνεια σώματος (ΕΣ) του ασθενούς πρέπει να υπολογιστεί εκ νέου και η δόση του Teysuno να προσαρμοστεί αναλόγως, αν το σωματικό βάρος του ασθενούς αυξηθεί ή μειωθεί κατά  $\geq 10\%$  σε σύγκριση με αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τον προηγούμενο υπολογισμό της ΕΣ και είναι σαφές ότι η μεταβολή δεν σχετίζεται με κατακράτηση υγρών.

#### Δοσολογία

*Προχωρημένος καρκίνος του στομάχου όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη*

Η συνιστώμενη καθιερωμένη δόση του Teysuno, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, είναι 25 mg/m<sup>2</sup> (εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη) δύο φορές ημερησίως, πρωί και βράδυ, για 21 συνεχόμενες μέρες ακολουθούμενη από 7 ημέρες ανάπαυσης (1 κύκλος θεραπείας). Αυτός ο κύκλος θεραπείας επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες.

Οι συνήθεις και μειωμένες δόσεις Teysuno και σισπλατίνης και οι υπολογισμοί με βάση την επιφάνεια σώματος (ΕΣ) για δόσεις Teysuno χορηγούμενου σε συνδυασμό με σισπλατίνη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και Πίνακα 2, αντίστοιχα.

Η συνιστώμενη δόση σισπλατίνης με αυτό το σχήμα είναι 75 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 4 εβδομάδες. Η σισπλατίνη θα πρέπει να διακόπτεται μετά από 6 κύκλους χωρίς διακοπή του Teysuno. Σε περίπτωση διακοπής της σισπλατίνης πριν ολοκληρωθούν 6 κύκλοι, η μονοθεραπεία με Teysuno μπορεί να επαναρχίσει, όταν πληρούνται τα κριτήρια επανέναρξής της.

Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να υποβάλλονται συχνά σε εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων αιματολογικών, ηπατικής λειτουργίας, νεφρικής λειτουργίας και ηλεκτρολυτών του ορού. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, εάν παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή μη ανεκτή τοξικότητα.

Ανατρέξτε στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) της σισπλατίνης σχετικά με την προθεραπευτική υπερενυδάτωση.

#### Δόσεις Teysuno σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου

Πίνακας 1: Συνήθης δόση και επιτρεπόμενες μειώσεις δόσεων για το Teysuno ή/και τη σισπλατίνη σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου

Φαρμακευτικό προϊόν	Συνήθης δόση(mg/m <sup>2</sup> )		Μειωμένη δόση 1 (mg/m <sup>2</sup> )		Μειωμένη δόση 2 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysono	25 <sup>α</sup>	→	20 <sup>α</sup>	→	15 <sup>α</sup>
και/ή					
Σισπλατίνη	75	→	60	→	45

<sup>α</sup> εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη.

#### Υπολογισμός δόσης Teysuno σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου

Πίνακας 2: Υπολογισμός της συνήθους και μειωμένης δόσης σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου με βάση την επιφάνεια σώματος (m<sup>2</sup>)

Δόση Teysuno	Κάθε δόση σε mg <sup>α</sup>	Συνολική ημερήσια δόση σε mg <sup>α</sup>	Αριθμός καψακίων για κάθε δόση (2 δόσεις/ημέρα)	
			καψάκιο <sup>α</sup> 15 mg (καστανό/λευκό)	καψάκιο <sup>α</sup> 20 mg (λευκό)
<b>Συνήθης δόση<sup>α</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>				
ΕΣ ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
ΕΣ = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
ΕΣ = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
ΕΣ = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ΕΣ = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ΕΣ = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ΕΣ ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Πρώτη μείωση δόσης<sup>α</sup>: σε 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
ΕΣ ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ΕΣ = 1,88 - 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ΕΣ = 1,63 - 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ΕΣ = 1,30 - 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
ΕΣ ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
<b>Δεύτερη μείωση δόσης<sup>α</sup>: σε 15 mg/m<sup>2</sup></b>				
ΕΣ ≥ 2,17 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ΕΣ = 1,67 - 2,16 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
ΕΣ = 1,30 - 1,66 m <sup>2</sup>	20	40	0	1

$E\Sigma \leq 1,29 \text{ m}^2$	15	30	1	0
Υπολογίσετε το $E\Sigma$ με ακρίβεια 2 δεκαδικών ψηφίων. <sup>α</sup> εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη.				

Σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη, με ή χωρίς μπεβασιζουμάμπη, για τους οποίους δεν είναι δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός (HFS) ή καρδιοτοξικότητας

Η προτεινόμενη δόση στον mCRC για τη μονοθεραπεία είναι 30 mg/m<sup>2</sup> b.i.d. στις ημέρες 1-14 με παύση μίας εβδομάδας (± μπεβασιζουμάμπη 7,5 mg/kg την ημέρα 1). Για θεραπεία συνδυασμού (με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη) συνιστάται 25 mg/m<sup>2</sup> b.i.d. στις ημέρες 1-14, ακολουθούμενη από παύση μίας εβδομάδας.

#### Δόσεις Teysuno στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

Πίνακας 3α: Συνήθης δόση και επιτρεπόμενες μειώσεις της δόσης για τη χορήγηση του Teysuno ως μονοθεραπεία στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

Φαρμακευτικό προϊόν	Συνήθης δόση (mg/m <sup>2</sup> )		Μείωση δόσης 1 (mg/m <sup>2</sup> )		Μείωση δόσης 2 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	30 <sup>α</sup>	→	25 <sup>α</sup>	→	20 <sup>α</sup>
α εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγκαφούρη.					

Πίνακας 3β: Συνήθης δόση και επιτρεπόμενες μειώσεις της δόσης για τη χορήγηση του Teysuno ως θεραπεία συνδυασμού στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

Φαρμακευτικό προϊόν	Συνήθης δόση (mg/m <sup>2</sup> )		Μείωση δόσης 1 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>α</sup>	→	20 <sup>α,ε</sup>
Η/και			
Οξαλιπλατίνη <sup>β,γ,δ</sup>	130	→	100 <sup>ε</sup>
Ιρινοτεκάνη <sup>γ,δ</sup>	150-225 <sup>στ</sup>	→	ζ
<sup>α</sup> εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγκαφούρη. <sup>β</sup> 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. <sup>γ</sup> 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. <sup>δ</sup> 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. Manuscript Submitted 2021. <sup>ε</sup> 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. <sup>στ</sup> Ενώ η βέλτιστη δόση ιρινοτεκάνης δεν είναι γνωστή και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Teysuno σε εύρος μεταξύ 150-225 mg/m <sup>2</sup> , η πιο σχετική εμπειρία προέρχεται από δόσεις ιρινοτεκάνης 180-200 mg/m <sup>2</sup> . <sup>ζ</sup> Δεν μπορεί να γίνει σύσταση και η μείωση της δόσης εξαρτάται από την αρχική δόση.			

#### Υπολογισμός δόσης Teysuno στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

Πίνακας 4: Συνήθης δόση και υπολογισμοί μειωμένης δόσης με βάση την επιφάνεια σώματος (m<sup>2</sup>) στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

Δόση Teysuno	Κάθε δόση σε mg (κάθε χορήγηση δόσης) <sup>α</sup>	Συνολική ημερήσια δόση σε mg <sup>α</sup>	Αριθμός καψακίων για κάθε δόση (2 δόσεις/ημέρα)	
Συνήθης δόση <sup>α</sup> : 30 mg/m <sup>2</sup>			15 mg	20 mg

			καψάκιο <sup>α</sup> (καφέ/λευκό)	καψάκιο <sup>α</sup> (λευκό)
ΕΣ ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	70	140	2	2
ΕΣ = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	65	130	3	1
ΕΣ = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
ΕΣ = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
ΕΣ = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
ΕΣ = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ΕΣ ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
<b>Πρώτη μείωση δόσης<sup>α</sup>: έως 25 mg/m<sup>2</sup>#</b>				
ΕΣ ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
ΕΣ = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
ΕΣ = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
ΕΣ = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ΕΣ = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ΕΣ = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ΕΣ ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Δεύτερη μείωση δόσης<sup>α</sup>: έως 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
ΕΣ ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ΕΣ = 1,88 - 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ΕΣ = 1,63 - 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ΕΣ = 1,30 - 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
ΕΣ ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
Υπολογίζετε το ΕΣ με ακρίβεια 2 δεκαδικών ψηφίων. <sup>α</sup> εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγκαφούρη. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93 # 25 mg/m <sup>2</sup> είναι η συνήθης δόση σε περίπτωση θεραπείας συνδυασμού με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη				

## Προσαρμογές δοσολογίας κατά τη διάρκεια της αγωγής

### Γενικά

Η τοξικότητα που οφείλεται στη χορήγηση του Teysuno πρέπει να αντιμετωπισθεί με συμπτωματική αγωγή ή/και διακοπή της αγωγής ή ελάττωση της δόσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Teysuno θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους και να καθοδηγούνται να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους άμεσα, εάν εμφανιστεί μέτρια ή σοβαρή τοξικότητα.

Δόσεις που παραλείπονται για λόγους τοξικότητας δεν αντικαθίστανται, και σε περίπτωση που ένας ασθενής κάνει έμετο μετά τη λήψη μιας δόσης, η δόση αυτή δεν θα πρέπει να αντικατασταθεί.

Από τη στιγμή που θα ελαττωθεί η δόση του Teysuno, δε θα πρέπει να αυξηθεί εκ νέου.

### Κριτήρια τροποποίησης της δοσολογίας Teysuno

Τροποποιήσεις της δοσολογίας για λόγους τοξικότητας θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τους Πίνακες 1, 3, 5, 6 και 7. Σε περίπτωση τοξικότητας μπορούν να εφαρμοστούν το μέγιστο δύο διαδοχικές μειώσεις δόσης για κάθε φαρμακευτικό προϊόν, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 για τον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου και στον Πίνακα 3 για τον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. Κάθε μείωση έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της δόσης κατά περίπου 20-25%.

Σε περίπτωση προχωρημένου καρκίνου του στομάχου βλέπε Πίνακα 2 για λεπτομέρειες σχετικά με τον αριθμό των καψακίων Teysuno που θα πρέπει να χορηγούνται σε κάθε επίπεδο δόσης.

Σε περίπτωση μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου, βλέπε Πίνακα 4 για λεπτομέρειες σχετικά με τον αριθμό των καψακίων Teysuno που πρέπει να χορηγούνται σε κάθε επίπεδο δόσης. Σχετικά με τα ελάχιστα κριτήρια για επανέναρξη της αγωγής με Teysuno, βλέπε Πίνακα 8.

Τροποποιήσεις της δοσολογίας Teysuno για λόγους τοξικότητας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, μπορούν να γίνουν με δύο τρόπους.

#### Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας 4 εβδομάδων

Το Teysuno θα πρέπει να χορηγείται μόνο τις Μέρες 1 έως 21 κάθε κύκλου, δηλαδή, η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται τις Μέρες 22 έως 28 ενός κύκλου. Ημέρες θεραπείας που απολέσθηκαν σε ένα κύκλο, επειδή το φαρμακευτικό προϊόν δεν χορηγήθηκε για λόγους τοξικότητας, δεν θα πρέπει να αντικαθίστανται.

Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας, προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται για κάθε μεμονωμένο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο θεωρείται αιτιωδώς σχετιζόμενο συνδεδεμένο με την τοξικότητα, εάν είναι δυνατή τέτοιου είδους διάκριση. Εάν αμφότερα τα φαρμακευτικά προϊόντα θεωρούνται ότι προκαλούν την τοξικότητα ή εάν δεν είναι δυνατό γίνει διάκριση, τότε μείωση της δόσης θα πρέπει να γίνει και για τα δύο σύμφωνα με το συνιστώμενο πρόγραμμα μείωσης της δόσης.

#### Κατά την έναρξη επακόλουθων κύκλων θεραπείας

Εάν ενδείκνυται καθυστέρηση της αγωγής είτε για το Teysuno είτε για τη σισπλατίνη, τότε η χορήγηση και των δύο φαρμάκων θα πρέπει να καθυστερείται μέχρις ότου να πληρούνται οι προϋποθέσεις επανέναρξης και των δύο, εκτός εάν η χορήγηση ενός εκ των φαρμακευτικών προϊόντων έχει μόνιμα διακοπεί.

*Τροποποιήσεις της δοσολογίας Teysuno λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών γενικά, με εξαίρεση αιματολογικές και νεφρικές τοξικότητες*

Πίνακας 5: Πρόγραμμα μείωσης της δοσολογίας Teysuno λόγω σχετιζόμενων με την αγωγή τοξικοτήτων γενικά, με εξαίρεση αιματολογικές και νεφρικές τοξικότητες

<b>Βαθμοί τοξικότητας<sup>α</sup></b>	<b>Μεταβολές της δοσολογίας Teysuno κατά τη διάρκεια ενός κύκλου αγωγής 21 ημερών</b>	<b>Προσαρμογή της δοσολογίας Teysuno για την επόμενη δόση/επόμενο κύκλο</b>
<b>Βαθμός 1</b>		
Οποιαδήποτε εμφάνιση	Διατηρήστε την θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης	Καμία
<b>Βαθμός 2<sup>β,γ</sup></b>		
Οποιαδήποτε εμφάνιση	Αναστείλατε την θεραπεία μέχρι την εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 0 ή 1	Καμία
<b>Βαθμός 3 ή υψηλότερος<sup>γ</sup></b>		
Πρώτη εμφάνιση	Αναστείλατε την θεραπεία μέχρι την εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 0 ή 1	Μειώστε κατά 1 επίπεδο δόσης από το προηγούμενο επίπεδο
Δεύτερη εμφάνιση	Αναστείλατε την θεραπεία μέχρι την εμφάνιση τοξικότητας βαθμού 0 ή 1	Μειώστε κατά 1 επίπεδο δόσης από το προηγούμενο επίπεδο
Τρίτη εμφάνιση	Διακόψτε την αγωγή	Διακόψτε την αγωγή
<sup>α</sup> Σύμφωνα με τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) του Προγράμματος Εκτίμησης της Θεραπείας του Καρκίνου (Cancer Therapy Evaluation Program), US National Cancer Institute, έκδοση 3.0. <sup>β</sup> Για Βαθμούς 2 ναυτία ή/και έμετο, η αντιεμετική αγωγή θα πρέπει να βελτιστοποιείται πριν την διακοπή του Teysuno. <sup>γ</sup> Κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν την θεραπεία χωρίς μείωση ή διακοπή λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ανεξαρτήτως βαθμού) που θεωρείται άπιθανο να γίνουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή (π.χ., αλωπεκία, αλλαγές στην σεξουαλική λειτουργία και ξηρόδερμια).		

*Τροποποίηση της δοσολογίας λόγω νεφρικών τοξικοτήτων*

Η κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) πρέπει να προσδιορίζεται την Ημέρα 1 για κάθε κύκλο πριν την έναρξη της θεραπείας.

Πίνακας 6: Τροποποίηση της δοσολογίας Teysuno και σισπλατίνης σύμφωνα με τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης κατά την έναρξη ενός κύκλου θεραπείας

Κάθαρση κρεατινίνης	Τροποποίηση της δοσολογίας Teysuno κατά την έναρξη ενός κύκλου αγωγής	Τροποποίηση της δοσολογίας σισπλατίνης κατά την έναρξη ενός κύκλου αγωγής
≥50 ml/min	Καμία τροποποίηση της δοσολογίας	Καμία τροποποίηση της δοσολογίας
30 έως 49 ml/min	Αρχίστε θεραπεία μειώνοντας την δόση κατά ένα επίπεδο	Αρχίστε την αγωγή σισπλατίνης με δόση μειωμένη κατά 50% σε σχέση με τον προηγούμενο κύκλο
<30 ml/min <sup>a</sup>	Αναστείλατε την θεραπεία μέχρις ότου να ικανοποιείται το κριτήριο επανέναρξης (≥30 ml/min) και κατόπιν αρχίστε την θεραπεία μειώνοντας την δόση κατά ένα επίπεδο	Αναστείλατε την αγωγή με σισπλατίνη μέχρις ότου να ικανοποιείται το κριτήριο επανέναρξης (≥30 ml/min) και κατόπιν αρχίστε την αγωγή με δόση μειωμένη κατά 50% σε σχέση με τον προηγούμενο κύκλο
<sup>a</sup> Η θεραπεία δε συνιστάται για ασθενείς με CrCl <30 ml/min εκτός εάν τα οφέλη από τη θεραπεία με Teysuno υπερσκελίζουν σαφώς τους κινδύνους. Για καθοδήγηση ανατρέξτε στο « <i>Τροποποιήσεις της δοσολογίας για ειδικούς πληθυσμούς / Νεφρική ανεπάρκεια</i> ».		

*Τροποποίηση της δοσολογίας λόγω αιματολογικών τοξικοτήτων*

Πίνακας 7: Αιματολογικές τοξικότητες λόγω των οποίων η αγωγή με Teysuno θα πρέπει να διακοπεί

Μονάδες	Ουδετερόφιλα	Αιμοπετάλι α	Αιμογλοβίνη	Τροποποίηση δοσολογίας Teysuno
IU	<0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	<25 x 10 <sup>9</sup> /l	4,0 mmol/l	Αναστείλατε την αγωγή μέχρις ότου να ικανοποιείται το κριτήριο επανέναρξης (βλέπε Πίνακα 8) και κατόπιν επαναρχίστε την αγωγή σε ένα μειωμένο επίπεδο δόσης

*Κριτήρια επανέναρξης για αγωγή με Teysuno*

Πίνακας 8: Ελάχιστα κριτήρια για την επανέναρξη της αγωγής με Teysuno μετά από διακοπή λόγω τοξικότητας

Μη αιματολογικά	Αιματολογικά
Αρχική ή Βαθμός 1	Αριθμός αιμοπεταλίων ≥100 x 10 <sup>9</sup> /l
Υπολογισμένη κάθαρση κρεατινίνης ≥30 ml/min <sup>a</sup>	Ουδετερόφιλα ≥1,5 x 10 <sup>9</sup> /l
	Αιμοσφαιρίνη ≥6,2 mmol/l
Η CrCl πρέπει να υπολογίζεται στην αρχή κάθε κύκλου πριν την έναρξη της θεραπείας με Teysuno την Ημέρα 1.	
<sup>a</sup> Η θεραπεία δε συνιστάται για ασθενείς με CrCl <30 ml/min εκτός εάν τα οφέλη από τη θεραπεία με Teysuno υπερσκελίζουν σαφώς τους κινδύνους. Για καθοδήγηση ανατρέξτε στο « <i>Τροποποιήσεις της δοσολογίας για ειδικούς πληθυσμούς / Νεφρική ανεπάρκεια</i> ».	

## Τροποποιήσεις της δοσολογίας για ειδικούς πληθυσμούς:

### *Νεφρική ανεπάρκεια*

- Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 51 έως 80 ml/min)  
Δε συστήνεται προσαρμογή της συνήθους δόσης για ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).
- Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 30 έως 50 ml/min)  
Η συνιστώμενη συνήθης δόση για ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι 20 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως (εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη) (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.2).
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl κάτω των 30 ml/min)

Παρόλο που θα αναμένονταν σε γενικές γραμμές παρόμοια ημερήσια έκθεση στη 5-FU σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια σε δόση 20 mg/m<sup>2</sup> άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με 30 mg/m<sup>2</sup> δις ημερησίως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2), η χορήγηση Teysuno δεν συνιστάται λόγω της πιθανώς υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος, εκτός εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν σαφώς τους κινδύνους (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση Teysuno σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 4.3).

### *Ηλικιωμένοι*

Δε συστήνεται προσαρμογή της συνήθους δόσης και για τις δύο ενδείξεις για ασθενείς ηλικίας  $\geq 70$  ετών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Για ηλικιωμένους, πιο ευάλωτους ασθενείς, σε περίπτωση μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου και όταν δεν είναι δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός ή καρδιοτοξικότητας, η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg/m<sup>2</sup> (εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη) δύο φορές ημερησίως, πρωί και βράδυ, επί 14 συνεχείς ημέρες ακολουθούμενες από 7 ημέρες διακοπής, σε συνδυασμό με μειωμένη δόση οξαλιπλατίνης (100 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1 ενός κύκλου 3 εβδομάδων).

### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Δε συστήνεται προσαρμογή της συνήθους δόσης και για τις δύο ενδείξεις για ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Εθνικότητα*

Δε συστήνεται προσαρμογή της συνήθους δόσης και για τις δύο ενδείξεις για ασθενείς ασιατικής εθνικότητας (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Teysuno στα παιδιά και τους εφήβους κάτω από 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Κατά συνέπεια, το Teysuno δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται από του στόματος με νερό τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μία



ώρα μετά από το γεύμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία σε κάποια από τις δραστικές ουσίες (τεγαφούρη, γιμερακίλη και στερακίλη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό σοβαρών και μη-αναμενόμενων αντιδράσεων στην αγωγή με φθοριοπυριμιδίνη
- Γνωστή πλήρης έλλειψη διυδροπυριμιδικής αφυδρογονάσης (DPD) (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Κύηση και θηλασμός.
- Σοβαρής μορφής καταστολή του μυελού των οστών (σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία, βλέπε παράγραφο 4.2., Πίνακα 7).
- Νεφρική νόσος τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση.
- Συγχορήγηση άλλων φθοριοπυριμιδινών με το Teysuno.
- Πρόσφατη ή ταυτόχρονη θεραπεία με βριβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5 για αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων).
- Αντενδείξεις για τη σισπλατίνη, οξαλιπλατίνη, ιρινοτεκάνη και μπεβασιζουμάμπη: ανατρέξτε στις αντίστοιχες ΠΧΠ.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι δοσοπεριοριστικές τοξικότητες περιλαμβάνουν τη διάρροια και την αφυδάτωση. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αναστρέψιμες και μπορούν να αντιμετωπιστούν με συμπτωματική θεραπεία, διακοπές της χορήγησης και μειώσεις της δόσης.

#### Καταστολή του μυελού των οστών

Μεταξύ ασθενών που έλαβαν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη έχει αναφερθεί σχετιζόμενη με την θεραπεία καταστολή του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, λευκοπενίας, θρομβοπενίας, αναιμίας, και πανκυτταροπενίας. Ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για λοιμώξεις και τον κίνδυνο άλλων επιπλοκών της ουδετεροπενίας και να ακολουθούν την ενδεικνυόμενη ιατρικά αγωγή (π.χ., με αντιβιοτικά, παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων [G-CSF]). Ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

#### Επανεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Η χορήγηση του Teysuno σε φορείς της ηπατίτιδας Β, σε αρνητικούς για το αντιγόνο ΗΒc και θετικούς για το αντίσωμα ΗΒc ασθενείς ή σε αρνητικούς για το αντιγόνο ΗΒs και θετικούς για το αντίσωμα ΗΒs ασθενείς ενδέχεται να οδηγήσει σε επανεργοποίηση της ηπατίτιδας Β.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από τον ΗΒV πριν ξεκινήσουν την αγωγή με Teysuno. Πριν ξεκινήσει η αγωγή σε ασθενείς με θετικούς ορολογικούς δείκτες για την ηπατίτιδα Β (συμπεριλαμβανομένων αυτών με ενεργό νόσο), καθώς και στην περίπτωση ασθενών που κατά τη διάρκεια της αγωγής βρεθούν θετικοί σε έλεγχο για λοίμωξη από τον ΗΒV, θα πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικών στις ηπατικές νόσους και την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του ΗΒV που χρήζουν αγωγής με Teysuno θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον ΗΒV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ συνιστάται

μετέπειτα παρακολούθηση των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ή των ιολογικών δεικτών.

### Διάρροια

Ασθενείς με διάρροια θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να τους χορηγούνται υγρά και αναπλήρωση ηλεκτρολυτών αν αφυδατωθούν. Προληπτική αγωγή για τη διάρροια θα πρέπει να χορηγείται όπως ενδείκνυται. Συνήθης αντιδιαρροϊκή αγωγή (π.χ. λοπεραμίδη) και ενδοφλέβια χορήγηση υγρών/ηλεκτρολυτών θα πρέπει να ξεκινά χωρίς μόλις εμφανιστεί διάρροια.

Διακοπή/προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να εφαρμόζεται με την εμφάνιση διάρροιας Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου, αν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την ικανή αγωγή.

### Αφυδάτωση

Η αφυδάτωση και τυχόν σχετιζόμενες με αυτήν διαταραχές των ηλεκτρολυτών θα πρέπει να προλαμβάνονται ή να διορθώνονται με την εκδήλωσή τους. Ασθενείς με ανορεξία, εξασθένιση, ναυτία, έμετο, διάρροια, στοματίτιδα, και γαστρεντερική απόφραξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία αφυδάτωσης. Η αφυδάτωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά με επανυδάτωση και άλλα κατάλληλα μέτρα. Εάν εμφανιστεί αφυδάτωση Βαθμού 2 (ή μεγαλύτερου), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και η αφυδάτωση να διορθώνεται. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να επαναρχίζει, μέχρις ότου η αφυδάτωση και οι υποκείμενες αιτίες της να διορθωθούν ή να ελεγχθούν επαρκώς. Τροποποιήσεις της δόσολογίας θα πρέπει να εφαρμόζονται για την πυροδοτούσα ανεπιθύμητη αντίδραση όπως απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Νεφρική τοξικότητα

Η αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη μπορεί να σχετίζεται με μια παροδική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η οποία προκαλείται κυρίως από προνεφρικούς παράγοντες (π.χ., αφυδάτωση, ανισορροπία ηλεκτρολυτών, κλπ). Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου, όπως αυξημένη κρεατινίνη αίματος, μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης, τοξική νεφροπάθεια και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Για την ανίχνευση πρώιμων αλλαγών της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής, οι παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά (π.χ., κρεατινίνη ορού, CrCl). Εάν παρατηρείται επιδείνωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η δόση Teysuno ή/και σισπλατίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τον Πίνακα 6, και να λαμβάνονται τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η αφυδάτωση και η διάρροια ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφρικής τοξικότητας για τη σισπλατίνη. Θα πρέπει να ακολουθείται υπερυδάτωση (αναγκαστική διούρηση) σύμφωνα με την ΠΧΠ της σισπλατίνης, για να μειωθεί ο κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας που σχετίζεται με την αγωγή με σισπλατίνη.

Η γιμερακίλη αυξάνει την έκθεση στη 5-φθοριουρακίλη (5-FU) μέσω της αναστολής της DPD, του κύριου ενζύμου για το μεταβολισμό της 5-FU. Η γιμερακίλη αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά (βλέπε παράγραφο 5.2). Έτσι, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η νεφρική κάθαρση της γιμερακίλης μειώνεται, και συνεπώς αυξάνεται η έκθεση στη 5-FU. Οι σχετιζόμενες με την αγωγή τοξικότητες αναμένεται να αυξηθούν με αυξανόμενη έκθεση στη 5-FU (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια

Η θεραπεία με Teysuno δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια λόγω της πιθανώς υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος και της πιθανότητας μη αναμενόμενα υψηλότερης έκθεσης στη 5-FU ως αποτέλεσμα διακυμάνσεων της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς, εκτός εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν σαφώς τους κινδύνους (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

### Οφθαλμική τοξικότητα

Οι πιο συχνά σχετιζόμενες με την αγωγή οφθαλμικές παθήσεις μεταξύ ασθενών σε μελέτες στην Ευρώπη/στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΕΕ/ΗΠΑ), οι οποίοι έλαβαν αγωγή Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη ήταν διαταραχές του δακρυϊκού συστήματος (8,8%), συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης δακρύρροιας, ξηροφθαλμίας και επίκτητης στένωσης του δακρυϊκού πόρου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι περισσότερες οφθαλμικές αντιδράσεις υποχωρούν ή βελτιώνονται με τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος και την κατάλληλη αγωγή (ενστάλαξη τεχνητών δακρύων, αντιβιοτικές οφθαλμικές σταγόνες, εμφύτευση σωληνίσκων από γυαλί ή σιλικόνη στα δακρυϊκά σημεία ή στους δακρυϊκούς πόρους, ή/και η χρήση γυαλιών οράσεως αντί φακών επαφής). Πρέπει να καταβάλλονται προσπάθειες για να εξασφαλιστεί η έγκαιρη ανίχνευση των οφθαλμικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης μιας έγκαιρης προσφυγής σε οφθαλμίατρο σε περίπτωση επίμονων οφθαλμικών συμπτωμάτων ή συμπτωμάτων που περιορίζουν την όραση όπως δακρύρροια ή συμπτώματα του κερατοειδούς.

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της σισπλατίνης σχετικά με τις οφθαλμικές διαταραχές που παρατηρούνται κατά την θεραπεία με σισπλατίνη.

#### Αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου

Η ανταπόκριση στα αντιπηκτικά ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή από του στόματος με κουμαρινικά παράγωγα (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση για το χρόνο προθρομβίνης [INR] ή χρόνος προθρομβίνης [PT]) θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η δόση του αντιπηκτικού να προσαρμόζεται ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.5). Η χρήση κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικού σε κλινικές δοκιμές έχει συσχετισθεί με αυξημένο INR και γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγική διάθεση, αιματουρία και αναιμία σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με Teysuno.

#### Βριβουδίνη

Η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με Teysuno. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανάτου, μετά από αλληλεπίδραση με καπεσιταβίνη. Θα πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον μία περίοδος αναμονής 4-εβδομάδων ανάμεσα στο τέλος της θεραπείας με βριβουδίνη και την έναρξη θεραπείας με Teysuno. Η θεραπεία με βριβουδίνη μπορεί να ξεκινάει 24 ώρες μετά την τελευταία δόση Teysuno (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5).

Σε περίπτωση τυχαίας χορήγησης της βριβουδίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Teysuno, πρέπει να ληφθούν αποτελεσματικά μέτρα για τη μείωση της τοξικότητας του Teysuno. Συνιστάται άμεση εισαγωγή στο νοσοκομείο. Πρέπει να ληφθούν όλα τα μέτρα για την πρόληψη συστηματικών λοιμώξεων και αφυδάτωσης.

#### Επαγωγείς της διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD)

Εάν χορηγηθεί ένας επαγωγέας της DPD ταυτόχρονα με το Teysuno, ενδέχεται η έκθεση στη 5-FU να μην επιτύχει το αποτελεσματικό επίπεδο. Ωστόσο, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν μέχρι τώρα γνωστοί επαγωγείς της DPD, η αλληλεπίδραση μεταξύ ενός επαγωγέα της DPD και του Teysuno δεν μπορεί να αξιολογηθεί.

#### **Έλλειψη της αφυδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD):**

Η δραστηριότητα της DPD αποτελεί τον παράγοντα περιορισμού του ρυθμού καταβολισμού της 5-φθοριουρακίλης (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνεπώς, οι ασθενείς με έλλειψη της DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας που σχετίζεται με φθοριοπυριμιδίνες, συμπεριλαμβανομένης για παράδειγμα στοματίτιδας, διάρροιας, φλεγμονής του βλεννογόνου, ουδετεροπενίας και νευροτοξικότητας.

Η τοξικότητα που σχετίζεται με την έλλειψη της DPD παρουσιάζεται συνήθως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της θεραπείας ή μετά από αύξηση της δόσης.

### Πλήρης έλλειψη DPD

Η πλήρης έλλειψη DPD είναι σπάνια (0,01-0,5% σε Καυκάσιους). Οι ασθενείς με πλήρη έλλειψη DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρας τοξικότητας και δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με το Teysuno (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Μερική έλλειψη DPD

Η μερική έλλειψη DPD εκτιμάται ότι επηρεάζει το 3-9% του Καυκάσιου πληθυσμού. Οι ασθενείς με μερική έλλειψη DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο βαριάς και δυνητικά απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μειωμένης αρχικής δόσης για τον περιορισμό αυτής της τοξικότητας. Η έλλειψη της DPD θα πρέπει να θεωρείται μια παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, σε συνδυασμό με άλλα τυπικά μέτρα μείωσης της δόσης. Η μείωση της αρχικής δόσης μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Απουσία σοβαρής τοξικότητας, οι επακόλουθες δόσεις είναι δυνατό να αυξηθούν με προσεκτική παρακολούθηση.

### Εξέταση για έλλειψη DPD

Συνιστάται η φαινοτυπική και/ή η γονοτυπική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Teysuno, παρά τις αβεβαιότητες που αφορούν τις βέλτιστες μεθοδολογίες εξέτασης πριν από τη θεραπεία. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Όταν δεν έχει διενεργηθεί προηγουμένως, συνιστάται η διενέργεια εξέτασης σε ασθενείς για τους οποίους εξετάζεται το ενδεχόμενο μετάβασης στο Teysuno από άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός ή καρδιαγγειακής τοξικότητας, προκειμένου να προσδιοριστεί εάν ο φαινότυπος ή/και ο γονότυπος DPD θα μπορούσε να διαδραματίσει ρόλο στην ανάπτυξη τοξικότητας σε άλλη φθοριοπυριμιδίνη.

### Γονοτυπικός χαρακτηρισμός της έλλειψης DPD

Η εξέταση πριν από τη θεραπεία για σπάνιες μεταλλάξεις του γονιδίου της DPYD μπορεί να αναγνωρίσει ασθενείς με έλλειψη της DPD.

Οι τέσσερις παραλλαγές της DPYD c.1905+1G>A [επίσης γνωστή ως DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3 μπορούν να προκαλέσουν πλήρη απουσία ή μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD. Άλλες σπάνιες παραλλαγές μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο βαριάς ή απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας.

Ορισμένες ομόζυγες και σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις στον γενετικό τόπο της DPYD (π.χ. συνδυασμοί των τεσσάρων παραλλαγών με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο c.1905+1G>A ή c.1679T>G) είναι γνωστό ότι προκαλούν πλήρη ή σχεδόν πλήρη απουσία της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD.

Οι ασθενείς με ορισμένες ετερόζυγες παραλλαγές της DPYD (συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο βαριάς τοξικότητας κατά τη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνες.

Η συχνότητα του ετερόζυγου γονότυπου c.1905+1G>A στο γονίδιο της DPYD σε Καυκάσιους ασθενείς είναι περίπου 1%, 1,1% για την παραλλαγή c.2846A>T, 2,6-6,3% για την παραλλαγή c.1236G>A/HapB3 και 0,07 έως 0,1% για την παραλλαγή c.1679T>G.

Τα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των τεσσάρων παραλλαγών της DPYD σε άλλους πληθυσμούς εκτός από τους Καυκάσιους είναι περιορισμένα. Επί του παρόντος, οι τέσσερις παραλλαγές της DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) θεωρούνται ουσιαστικά απύσες σε πληθυσμούς αφρικανικής (-αμερικανικής) ή ασιατικής προέλευσης.

### Φαινοτυπικός χαρακτηρισμός της έλλειψης DPD

Για τον φαινοτυπικό χαρακτηρισμό της έλλειψης DPD, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων στο αίμα, πριν από τη θεραπεία, του ενδογενούς υποστρώματος της DPD ουρακίλης (U) στο πλάσμα.

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρακίλης πριν από τη θεραπεία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Παρά τις αβεβαιότητες σχετικά με τα κατώτατα όρια της ουρακίλης που καθορίζουν την πλήρη ή μερική έλλειψη DPD, ένα επίπεδο ουρακίλης στο αίμα  $\geq 16$  ng/ml και  $< 150$  ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό μερικής έλλειψης DPD και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης. Επίπεδο ουρακίλης στο αίμα  $\geq 150$  ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό πλήρους έλλειψης DPD και συνδέεται με κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρας τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης.

### Αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA

Το Teysuno δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου με αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA. Η συσχέτιση ευαισθησίας στη 5-FU και αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο δεν είναι σαφής και η συσχέτιση Teysuno και αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA στο γαστρικό καρκίνο είναι άγνωστη.

### Δυσανεξία/δυσασπορρόφηση γλυκόζης/γαλακτόζης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης/γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### Άλλες από του στόματος φθοριοπυριμιδίνες

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές δοκιμές οι οποίες να συγκρίνουν το Teysuno με άλλες από του στόματος ενώσεις 5-FU. Συνεπώς, το Teysuno δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο άλλων από του στόματος προϊόντων 5-FU.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς.

### Βριβουδίνη

Έχει περιγραφεί μία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ βριβουδίνης και φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5-φθοριουρακίλη, τεγκαφούρη), η οποία προέρχεται από την αναστολή της διϋδροπυριμιδικής δεϋδρογονάσης από την βριβουδίνη. Αυτή η αλληλεπίδραση, η οποία οδηγεί σε αυξημένη τοξικότητα της φθοριοπυριμιδίνης, είναι δυνητικά θανάσιμη. Έτσι, η βριβουδίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με Teysuno (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4). Θα πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον μία περίοδος αναμονής 4-εβδομάδων ανάμεσα στο τέλος της θεραπείας με βριβουδίνη και την έναρξη θεραπείας με Teysuno. Η θεραπεία με βριβουδίνη μπορεί να ξεκινήσει 24 ώρες μετά την τελευταία δόση του Teysuno.

### Άλλες φθοριοπυριμιδίνες

Η συγχορήγηση άλλων φθοριοπυριμιδινών όπως καπεσιταβίνη, 5-FU, τεγαφούρη, ή φλουκυτοσίνη μπορεί να οδηγήσει σε επιπρόσθετες τοξικότητες, και αντενδείκνυται. Συνιστάται μια ελάχιστη περίοδος έκπλυσης 7 ημερών μεταξύ της χορήγησης του Teysuno και άλλων φθοριοπυριμιδινών. Η περίοδος έκπλυσης που περιγράφεται στην ΠΧΠ άλλων φαρμακευτικών προϊόντων φθοριοπυριμιδίνης θα πρέπει να ακολουθείται σε περίπτωση που η χορήγηση του Teysuno έπεται της χορήγησης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων φθοριοπυριμιδίνης.

### Αναστολείς του CYP2A6

Καθώς το CYP2A6 είναι το κύριο ένζυμο υπεύθυνο για τη μετατροπή της τεγαφούρης προς 5-FU, η συγχορήγηση ενός γνωστού αναστολέα του CYP2A6 και Teysuno θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η αποτελεσματικότητα του Teysuno θα μπορούσε να μειωθεί (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Φολινικός εστέρας/φολινικό οξύ

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του φολινικού οξέος ως συνοδού αγωγής με το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ωστόσο, οι μεταβολίτες φολινικών εστέρων/φολινικού οξέος σχηματίζουν μια τριαδική δομή με τη θυμιδική συνθετάση και τη μονοφωσφορική φθοριοδεοξουριδίνη (FdUMP), αυξάνοντας ενδεχομένως την κυτταροτοξικότητα της 5-FU. Συνιστάται προσοχή, καθώς είναι γνωστό ότι το φολινικό οξύ ενισχύει τη δράση της 5-FU.

#### Νιτροϊμιδαζόλες, συμπεριλαμβανομένων της μετρονιδαζόλης και της μισονιδαζόλης

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση νιτροϊμιδαζολών με το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ωστόσο, οι νιτροϊμιδαζόλες ενδέχεται να μειώσουν την κάθαρση της 5-FU, και επομένως να αυξήσουν τα επίπεδα της 5-FU στο πλάσμα. Συνιστάται προσοχή, καθώς συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα του Teysuno.

#### Μεθοτρεξάτη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη συγχορήγηση μεθοτρεξάτης με το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ωστόσο, τα πολυγλουταμινικά παράγωγα της μεθοτρεξάτης αναστέλλουν τη θυμιδική συνθετάση και τη διυδροφολική αναγωγή, αυξάνοντας ενδεχομένως την κυτταροτοξικότητα της 5-FU. Συνιστάται προσοχή, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα του Teysuno.

#### Κλοζαπίνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη ταυτόχρονη χρήση κλοζαπίνης με το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ωστόσο, εξαιτίας δυνατών συνεργιστικών φαρμακοδυναμικών επιδράσεων (μυελοτοξικότητα), συνιστάται προσοχή, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα αιματολογικής τοξικότητας του Teysuno.

#### Σιμετιδίνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση σιμετιδίνης με το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ωστόσο, συγχορήγηση ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση και, κατά συνέπεια, να αυξήσει τα επίπεδα της 5-FU στο πλάσμα. Συνιστάται προσοχή, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα του Teysuno.

#### Αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου

Η δραστηριότητα ενός αντιπηκτικού κουμαρινικού τύπου ενισχύθηκε από το Teysuno. Συνιστάται προσοχή, καθώς συγχορήγηση Teysuno και κουμαρινικής αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Φαινοτοΐνη

Οι φθοριοπυριμιδίνες μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση φαινοτοΐνης στο πλάσμα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με φαινοτοΐνη, προκαλώντας τοξικότητα από τη φαινοτοΐνη. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των επιπέδων φαινοτοΐνης στο αίμα/πλάσμα, όταν συγχορηγούνται Teysuno με φαινοτοΐνη. Εάν ενδείκνυται, η δόση της φαινοτοΐνης θα πρέπει να προσαρμοστεί σύμφωνα με την ΠΧΠ της φαινοτοΐνης. Αν εμφανιστεί τοξικότητα από την φαινοτοΐνη, θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα.

## Άλλοι

Με βάση μη κλινικά δεδομένα, η αλλοπουρινόλη μπορεί να μειώσει την αντιογκική δράση λόγω καταστολής της φωσφορυλίωσης της 5-FU. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με το Teysuno θα πρέπει να αποφεύγεται.

## Τροφή

Η χορήγηση του Teysuno με γεύμα μείωσε την έκθεση στην οτερακίλη και τη γιμερακίλη, με πιο έντονη επίδραση στην οτερακίλη σε σύγκριση με αυτήν στη γιμερακίλη (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με νερό τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 1 ώρα μετά από κάποιο γεύμα (βλέπε παράγραφο 4.2).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφύγουν να μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Μέτρα αντισύλληψης πρέπει να λαμβάνονται τόσο από τους άνδρες όσο και από τις γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της αγωγής με Teysuno και μέχρι και 6 μήνες μετά τη διακοπή της.

### Κύηση

Το Teysuno αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3). Υπήρξαν ορισμένες αναφορές περιστατικού εμβρυϊκών ανωμαλιών. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Όπως και με άλλες φθοριοπυριμιδίνες, η χορήγηση Teysuno προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα και τερατογένεση σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε περίπτωση που η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το Teysuno, θα πρέπει να διακοπεί η αγωγή και να της εξηγηθεί ο δυνητικός κίνδυνος για το κύημα. Θα πρέπει να εξεταστεί η δυνατότητα γενετικής συμβουλευτικής.

### Θηλασμός

Το Teysuno αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν είναι γνωστό εάν το Teysuno ή οι μεταβολίτες του εκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά στοιχεία σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση του Teysuno ή των μεταβολιτών του στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της αγωγής με Teysuno.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μη κλινικές μελέτες έδειξαν ότι το Teysuno δεν εμφανίζεται να επηρεάζει την γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ανατρέξτε στη ΠΧΠ της σισπλατίνης για τις επιδράσεις της σισπλατίνης στη γονιμότητα, την κύηση και τη γαλουχία.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Teysuno έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, καθώς κόπωση, ζάλη, θολή όραση και ναυτία είναι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη βασίζεται κυρίως σε δεδομένα κλινικής μελέτης σε 593 ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο που έλαβαν αγωγή με το συγκεκριμένο σχήμα. Επιπρόσθετα, υπάρχει εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά από περισσότερους από 866.000 ασθενείς ασιατικής (κυρίως ιαπωνικής) εθνικότητας.

Μεταξύ 593 ασθενών που έλαβαν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη, οι πλέον συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (Βαθμός 3 ή υψηλότερος με συχνότητα τουλάχιστον 10%) ήταν ουδετεροπενία, αναιμία και κόπωση.

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες κατηγορίες χρησιμοποιούνται για την κατάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά συχνότητα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη-γνωστές (δε μπορούν να εκτιμηθούν με τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι συχνότητες των πολύ συχνών, συχνών και όχι συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών προέρχονται από 593 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε κλινικές δοκιμές. Οι συχνότητες των ιατρικά σημαντικών σπάνιων και πολύ σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών εκτιμώνται από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος 866.000 ασθενών στην Ασία (κυρίως Ιαπώνων), οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αγωγή με βάση το Teysuno. Κάθε όρος παρουσιάζεται μόνο στην πιο κοινή του κατηγορία και σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 9: Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες/Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ουδετεροπενική σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, σηψαιμία, λοίμωξη, πνευμονία, βακτηριαμία, λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, οξεία πυελονεφρίτιδα, ουρολοίμωξη, φαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, οδοντική λοίμωξη, καντιντίαση, στοματικός έρπης, παρωνυχία, δοθιήνας	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται αι κύστεις και πολύποδες)			Αιμορραγία όγκου, καρκινικό άλγος	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία,	Πανκυτταροπενία, παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση αυξημένη (INR), υποπροθρομβιναμία, ελαττωμένος χρόνος προθρομβίνης, κοκκιοκυτταροπενία, λευκοκυττάρωση, ηωσινοφιλία, λεμφοκυττάρωση, μειωμένος αριθμός μονοκυττάρων, αυξημένος αριθμός μονοκυττάρων, θρομβοκυττάρωση	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Επινεφριδιακή αιμορραγία	



Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Αφυδάτωση, υποκαλιαιμία, υπονατριαίμια, υπασβεστιαίμια, υπομαγνησιαίμια, υπολευκωματιναιμία, υπερκαλιαιμία	Υπεργλυκαιμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, υποφωσφαταιμία, υπερμαγνησιαίμια, ουρική αρθρίτιδα, υποπρωτεΐναιμία, υπερσφαιριναιμία, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη πρόσληψη τροφής από το στόμα	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Συγκυτική κατάσταση, ανησυχία, , διαταραχές της προσωπικότητας, ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη, άγχος, μειωμένη γενετήσια ορμή, σεξουαλική αναστολή	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια	Ζάλη, κεφαλαλγία, δυσγευσία	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφρακτο παρεγκεφαλίδας, διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, σπασμοί, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συγκοπή, ημιπάρεση, αφασία, αταξία, μεταβολική εγκεφαλοπάθεια, απώλεια συνείδησης, ακουστική νευρίτιδα, επηρεασμένη μνήμη, διαταραχές ισορροπίας, υπνηλία, τρόμος, αγευσία, παροσμία, αίσθηση εγκαύματος, μυρμηκίαση	Λευκοεγκεφαλοπάθεια, ανοσμία

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες/Πολύ σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχές της όρασης, δακρυϊκή διαταραχή ή επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικές διαταραχές, διαταραχή του κερατοειδούς β	Οφθαλμική αλλεργία, βλεφαρόπτωση, ερύθημα βλεφάρου,	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, κώφωση	Ήλιγος, συμφόρηση του ωτός, δυσφορία του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές			Καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, περικαρδιακή συλλογή, κολλική μαρμαρυγή, στηθάγχη, καρδιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμού	
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση,	Θρόμβωση λαγόνιας αρτηρίας, υποογκαιμική καταπληξία, θρόμβωση αρτηριακού σκέλους, , θρόμβωση, έξαψη, θρόμβωση πυελικής φλέβας, θρομβοφλεβίτιδα, φλεβίτιδα, επιπολής φλεβίτιδα, ορθοστατική υπόταση, αιμάτωμα, υπεραιμία, έξαψη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια, επίσταξη, λόξυγκας, βήχας	Πνευμονική εμβολή, αιμορραγία αναπνευστικής οδού, δύσπνοια κόπωσης, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινόρροια, φαρυγγικό ερύθημα, αλλεργική ρινίτιδα, δυσφωνία, παραγωγικός βήχας, ρινική συμφόρηση	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα	Γαστρεντερική αιμορραγία, στοματίτιδα, φλεγμονή του γαστρεντερικού, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, , ξηροστομία	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, οισοφαγίτιδα, γαστρεντερικές λοιμώξεις, ειλεός, γαστρεντερική απόφραξη, ασκίτης, οίδημα χειλέων, σπασμός οισοφάγου, γαστρικό έλκος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρίτιδα παλινδρόμησης, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, γαστρεντερικές διαταραχές, πρωκτική αιμορραγία, αιμορροΐδες, υπερέκκριση σιέλου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, , διαταραχές των σιελογόνων αδένων, χειλίτιδα, αεροφαγία, ερυγή, γλωσσοδυνία, στοματικό άλγος, εύθραυστα δόντια	Οξεία παγκρεατίτιδα , τελική ειλεΐτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση,	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησία, εξάνθημα, υπέρχρωση δέρματος, ξηροδερμία, κνησμός, αλωπεκία	Αποφολιδωτικό εξάνθημα, αποφολίδωση του δέρματος, νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα, φλύκταινα με αιματηρό υγρό, αλλεργική δερματίτιδα, δερματική αντίδραση, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, πορφύρα, υπεριδρωσία, νυχτερινές επιδρώσεις, ατροφία των νυχιών, διαταραχή της μελάγχρωσης, αποχρωματισμός του δέρματος, υπερτρίχωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson αντίδραση φωτοευαισθησί- ας, διαταραχή των ονύχων

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες/Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικό άλγος	Μυϊκοί σπασμοί, αρθραλγία, άλγος των άκρων, οσφυαλγία, αυχενάλγία, οστικό άλγος, διόγκωση αρθρώσεων, δυσφορία άκρων, μυϊκή δυσκαμψία, μυϊκή αδυναμία,	Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική ανεπάρκεια, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ουρία αίματος αυξημένη	Τοξική νεφροπάθεια, ολιγουρία, αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια, πολλακιουρία, αυξημένη κρεατινίνη στο αίμα, μειωμένη κρεατινίνη στο αίμα,	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Στυτική δυσλειτουργία, ευαισθησία του μαστού, άλγος θηλής μαστού	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση, εξασθένηση	Φλεγμονή του βλεννογόνου, πυρεία, σωματικό βάρος μειωμένο, περιφερικό οίδημα, ρίγη	Πολυοργανική ανεπάρκεια, ελαττωμένη φυσική κατάσταση, άλγος, οίδημα, θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο οίδημα, οίδημα προσώπου, τοπικό οίδημα, εντοπισμένο οίδημα, σωματικό βάρος αυξημένο, πρόωρος κορεσμός, αίσθημα ψύχους, αντίδραση της θέσης ένεσης, αίσθημα κακουχίας,	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Μώλωπας, λανθασμένη χορήγηση φαρμάκων	

<sup>a</sup> Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Ερευνες» έχουν ανακατανεμηθεί στις κλινικά συναφείς κατηγορίες/οργανικά συστήματα, τις σχετικές με το όργανο-στόχο.  
Διαφορετικοί προτιμώμενοι όροι του MedDRA, οι οποίοι θεωρήθηκαν κλινικά παραμφορείς έχουν ομαδοποιηθεί σε έναν μοναδικό όρο.

<sup>b</sup> συμπεριλαμβανομένων του ελλείμματος του επιθηλίου του κερατοειδούς, της διάβρωσης του κερατοειδούς, της αλλοίωσης του κερατοειδούς, της θολερότητας του κερατοειδούς, της διάτρησης του κερατοειδούς, της κερατίτιδας, της στικής κερατίτιδας, της ελκώδους κερατίτιδας, της μειωμένης οπτικής οξύτητας, ανεπάρκειας βλαστικών κυττάρων του σκληροκερατοειδούς ορίου, των διαταραχών της όρασης, της θαμπής όρασης.

#### Άλλες κλινικές μελέτες με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη

Αν και οι μελέτες του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη που πραγματοποιήθηκαν στην Ιαπωνία χρησιμοποίησαν δόσεις και δοσολογικά σχήματα που διέφεραν από το παρόν σχήμα, το προφίλ ασφαλείας που προέκυψε από αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιο, με τις πιο συχνές τοξικότητες να είναι αιματολογικές, γαστρεντερικές, κόπωση και ανορεξία.

#### Εμπειρία παρακολούθησης ασθενών με γαστρικό καρκίνο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Το προφίλ ασφαλείας του Teysuno σε μία μελέτη παρακολούθησης ασφαλείας μετά την κυκλοφορία στην Ιαπωνία 4.177 ασθενών που έλαβαν αγωγή με Teysuno κατά του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου ήταν γενικά παρόμοια με αυτό που παρατηρήθηκε με αυτό το σχήμα και στις ιαπωνικές καταχώρησης μελέτες (δηλαδή, κύριες τοξικότητες ήταν λευκοπενία, ανορεξία, και ναυτία/έμετος).

#### Ασφάλεια του Teysuno σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο για τους οποίους δεν είναι δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός ή καρδιαγγειακής τοξικότητας

Σε μια υποομάδα 53 ασθενών με mCRC, στα πλαίσια μιας μελέτης κοόρτης 200 ασθενών με διαφορετικούς συμπαγείς όγκους, η πλειονότητα αυτών των ασθενών με mCRC (92%), οι οποίοι εμφάνισαν καρδιοτοξικότητα ενώ υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία με βάση την καπεσιταβίνη ή την 5-FU, μπορούσαν να μεταβούν με ασφάλεια σε S-1 και να συνεχίσουν τη θεραπεία, ενώ

υποτροπιάζουσα καρδιοτοξικότητα (βαθμού 1) παρατηρήθηκε στο 8%. Άλλα ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με S-1 σε αυτή την υποομάδα περιλάμβαναν αιματολογική τοξικότητα βαθμού 3-4 σε ποσοστό 8% και μη αιματολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 2-4 σε ποσοστό 36% (νευροπάθεια 15%, λοίμωξη 7%, θρομβοεμβολικό συμβάν 6%, διάρροια 4%, ναυτία 2%, σύνδρομο χειρός-ποδός 2%).

Σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης 47 ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο από το Ολλανδικό μητρώο ορθοκολικού καρκίνου (PLCRC) που άλλαξαν σε S-1 λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός (HFS) που προκλήθηκε από την καπεσιταβίνη (n=36) ή λόγω καρδιοτοξικότητας (n=10), η βαρύτητα του HFS μειώθηκε ή υποχώρησε πλήρως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με S-1 και δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υποτροπής της καρδιακής τοξικότητας σε κανέναν από τους 10 ασθενείς που άλλαξαν σε S-1 λόγω καρδιακών ανεπιθύμητων συμβάντων.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

#### Οφθαλμική τοξικότητα

Οι όροι για τη σχετιζόμενη με την αγωγή οφθαλμική τοξικότητα έχουν συνδυαστεί ως εξής: Η μόνη ανεπιθύμητη αντίδραση Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν μειωμένη οπτική οξύτητα.

- Ο όρος «διαταραχές της όρασης» περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της θαμπής όρασης, διπλωπίας, φωτοψίας, μειωμένης οπτικής οξύτητας, και τύφλωσης.
- Ο όρος «δακρυϊκή διαταραχή» περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της αυξημένης δακρύρροιας, ξηροφθαλμίας και επίκτητης στένωσης του δακρυϊκού πόρου.
- Ο όρος «οφθαλμική διαταραχή» περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του οφθαλμικού κνησμού, οφθαλμικής υπεραιμίας, οφθαλμικού ερεθισμού, οφθαλμικής διαταραχής και αίσθησης ξένου σώματος στον οφθαλμό.

#### Νευροπάθεια

Κεντρική και περιφερική νευροπάθεια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Ο όρος «περιφερική νευροπάθεια» περιλαμβάνει τις ακόλουθες αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις: περιφερική αισθητική νευροπάθεια, παραισθησία, υπαισθησία, περιφερική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια, νευροτοξικότητα, και δυσαισθησία.

### Ειδικόι πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2)

Η σύγκριση της ασφάλειας σε 71 ασθενείς  $\geq 70$  ετών (ηλικιωμένοι) και 450 ασθενείς  $< 70$  ετών που έλαβαν θεραπεία με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη στη μελέτη FLAGS κατέδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης όλων των ανεπιθύμητων αντιδράσεων Βαθμού 3 ή υψηλότερου (62% έναντι 52%), όλων των σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (30% έναντι 19%), και το ποσοστό των πρόωρων διακοπών λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων τόσο στο Teysuno όσο και στην σισπλατίνη (21% έναντι 12%) φάνηκαν να είναι υψηλότερα σε ασθενείς  $\geq 70$  ετών. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση κατέδειξε ότι η έκθεση στη 5-FU έτεινε να αυξάνεται με την ηλικία, αλλά η έκταση της αύξησης ήταν εντός του εύρους της ατομικής μεταβλητότητας. Αυτές οι διαφορές με την ηλικία σχετίζονταν με διαφορές στη νεφρική λειτουργία, όπως μετράται μέσω της κάθαρσης κρεατινίνης (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Φύλο

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ αρρένων (N=382) και θηλέων (N=139) στη μελέτη FLAGS.

#### Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4, και 5.2)

Η σύγκριση 218 ασθενών με ήπια νεφρική ανεπάρκεια κατά την έναρξη (CrCl 51 έως 80 ml/min) με

297 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη (CrCl >80 ml/min) που έλαβαν αγωγή με Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη στα πλαίσια της μελέτης FLAGS υπέδειξε ότι δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ των ασθενών με ήπια νεφρική ανεπάρκεια και ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο σύνολο των κύκλων και των κοορτών ήταν διάρροια (57,6%), ναυτία (42,4%), έμετος (36,4%), κόπωση (33,3%) και αναιμία (24,2%). Σε αυτήν τη μελέτη 7 ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια έλαβαν θεραπεία με 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno δις ημερησίως, ενώ 7 ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια έλαβαν 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια δεν παρατηρήθηκαν στον Κύκλο 1 περιοριστικές της δόσης τοξικότητες. Η συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος που παρατηρήθηκε στο σύνολο των κύκλων στους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ήταν 28,6% και 44,4% αντίστοιχα. Η δόση για έναν ασθενή στην κοορτή σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας μειώθηκε σε 13,2 mg/m<sup>2</sup> άπαξ ημερησίως στην αρχή του Κύκλου 12 λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (διάρροια Βαθμού 2) κατά τον Κύκλο 11

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με Teysuno ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη διεύθυνση: μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υψηλότερη εφάπαξ δόση Teysuno που ελήφθη ήταν 1400 mg. Αυτός ο ασθενής ανέπτυξε λευκοπενία (Βαθμού 3). Οι αναφερθείσες εκδηλώσεις της οξείας υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια, βλεννογονίτιδα, γαστρεντερικό ερεθισμό, αιμορραγία, καταστολή του μυελού των οστών και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η ιατρική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να περιλαμβάνει συνήθεις θεραπευτικές και υποστηρικτικές ιατρικές παρεμβάσεις με στόχο τη διόρθωση των κλινικών εκδηλώσεων και την πρόληψη πιθανών επιπλοκών τους.

Δεν υπάρχει γνωστό διαθέσιμο αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες, κωδικός ATC: L01BC53.

### Μηχανισμός δράσης

Το Teysuno είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν με βάση την φθοριοπυριμιδίνη. Είναι ένας συνδυασμός σταθερής δόσης τριών δραστικών ουσιών, της τεγαφούρης, η οποία μετά την απορρόφηση μετατρέπεται στην αντικαρκινική ουσία 5-FU, της γιμερακίλης, ενός αναστολέα της διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD), για την αποτροπή της αποικοδόμησης της 5-FU από τον οργανισμό, και της οστερακίλης, ενός αναστολέα της οροτικής φωσφοριβοσυλτρανσφεράσης (OPRT), ο οποίος μειώνει τη δραστηριότητα της 5-FU στο φυσιολογικό γαστρεντερικό βλεννογόνο. Ο συνδυασμός των τεγαφούρης, γιμερακίλης και οστερακίλης επιλέχθηκε

να είναι σε μοριακή αναλογία 1:0.4:1 ως τη βέλτιστη για τη διατήρηση της έκθεσης στη 5-FU και κατά συνέπεια της αντινεοπλασματικής δράσης με ταυτόχρονη ελάττωση της τοξικότητας που σχετίζεται με τη 5-FU μόνο.

Η τεγαφούρη είναι ένα πρόδρομο φάρμακο της 5-FU με καλή βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η τεγαφούρη μετατρέπεται σταδιακά σε 5-FU *in vivo*, κυρίως μέσω της ενζυμικής δραστηριότητας του CYP2A6 στο ήπαρ. Η 5-FU μεταβολίζεται από το ηπατικό ένζυμο DPD. Η 5-FU ενεργοποιείται στο εσωτερικό των κυττάρων με φωσφορυλίωση προς τον ενεργό της μεταβολίτη, μονοφωσφορική 5-φθορο-δεοξουριδίνη (FdUMP). Η FdUMP και ο ανηγμένος φολινικός εστέρας συνδέονται με τη θυμιδική συνθετάση προς σχηματισμό μιας τριαδικής δομής, η οποία αναστέλλει τη σύνθεση DNA. Επιπρόσθετα, η τριφωσφορική 5-φθοριουριδίνη (FUTP) ενσωματώνεται στο RNA διαταράσσοντας τις λειτουργίες του RNA.

Η γιμερακίλη αναστέλλει το μεταβολισμό της 5-FU, καθώς αναστέλλει αντιστρεπτά και επιλεκτικά την DPD, το κύριο μεταβολικό ένζυμο της 5-FU, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται υψηλότερες συγκεντρώσεις 5-FU στο πλάσμα με τη χορήγηση χαμηλότερης δόσης τεγαφούρης.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η στερακίλη κατανεμήθηκε σε υψηλές συγκεντρώσεις σε φυσιολογικούς ιστούς του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν στο αίμα και στον ιστό του όγκου σε μελέτες σε ζώα.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία μελέτη κλιμάκωσης της δόσης, η οποία συνέκρινε την ανεκτικότητα της 5-FU στο Teysuno και της τεγαφούρης+γιμερακίλης (χωρίς στερακίλη), το επίπεδο δόσης 25 mg/m<sup>2</sup> δεν στάθηκε δυνατό να επιτευχθεί απουσία στερακίλης λόγω της εμφάνισης τοξικότητας που περιορίζει τη δόση (Βαθμού 3 διάρροια σε 2 ασθενείς και καρδιο-αναπνευστική ανακοπή σε 1 ασθενή) στον κλάδο τεγαφούρης+γιμερακίλης. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της 5-FU ήταν παρόμοιο παρουσία και απουσία στερακίλης.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση 5-FU στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) συγκέντρωσης-χρόνου ήταν περίπου 3 φορές υψηλότερη μετά τη χορήγηση Teysuno από ό, τι μετά τη χορήγηση τεγαφούρης μόνο, παρά την κατά 16 φορές χαμηλότερη δόση Teysuno (50 mg τεγαφούρης) σε σύγκριση με τη δόση τεγαφούρης μόνο (800 mg), και αποδίδεται στην αναστολή της DPD από την γιμερακίλη. Η μέγιστη συγκέντρωση ουρακίλης στο πλάσμα παρατηρήθηκε στις 4 ώρες, με επιστροφή στη γραμμή βάσης εντός 48 ωρών περίπου μετά τη χορήγηση, υποδεικνύοντας την αναστρεψιμότητα της αναστολής της DPD από τη γιμερακίλη.

Μια μελέτη της επίδρασης του Teysuno στην καρδιακή επαναπόλωση, η οποία διεξήχθη σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, ικανοποίησε τον ορισμό της μελέτης με αρνητικό αποτέλεσμα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ICH). Δεν παρατηρήθηκε σταθερή σχέση μεταξύ των απόλυτων τιμών του διαστήματος QTcF ή της διαφοράς από τις τιμές γραμμής βάσης και της μέγιστης συγκέντρωσης των συστατικών του Teysuno στο πλάσμα.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια μελέτη Φάσης I καθιέρωσε το τρέχον δοσολογικό σχήμα με την αξιολόγηση κοόρτεων Teysuno και σισπλατίνης 30 mg/m<sup>2</sup> και 60 mg/m<sup>2</sup> (παρατηρηθείσες τοξικότητες που περιορίζουν τη δόση [DLT] ήταν κόπωση, και διάρροια και αφυδάτωση); 25 mg/m<sup>2</sup> και 60 mg/m<sup>2</sup>; και 25 mg/m<sup>2</sup> και 75 mg/m<sup>2</sup>. Παρά την απουσία DLT στην τελευταία κοόρτη, η δόση της σισπλατίνης δεν αυξήθηκε πάνω από τα 75 mg/m<sup>2</sup>.

Στη μελέτη Φάσης III FLAGS δεν αναδείχθηκε σχέση μεταξύ του AUC της 5-FU (σκέλος Teysuno/σισπλατίνης) ή της συγκέντρωσης 5-FU (σκέλος 5-FU/σισπλατίνης) κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1 και της αποτελεσματικότητας για τη συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ή την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival, PFS).

Μία μελέτη Φάσης I πραγματοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η φαρμακοκινητική των συνιστωσών του Teysuno και των μεταβολιτών τους σε ασθενείς με καρκίνο με μειωμένη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε αυτήν τη μελέτη η αντιογκική δράση μετρήθηκε με βάση την καλύτερη συνολική ανταπόκριση του όγκου. Η πλειοψηφία (70,4%) των ασθενών είχε ως καλύτερη ανταπόκριση «σταθερή νόσο» (σύμφωνα με αξιολόγηση ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST) και 29,6% των ασθενών είχαν ως καλύτερη συνολική ανταπόκριση «πρόοδο νόσου». Δεν παρατηρήθηκαν τοξικότητες περιοριστικές της δόσης κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας.

### Προχωρημένος γαστρικός καρκίνος

Τα δεδομένα μιας πολυκεντρικής, πολυεθνικής (εκτός Ασίας), τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης, ανοικτής κλινικής μελέτης Φάσης III (FLAGS) υποστηρίζουν τη χρήση του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη ως θεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο. Στη μελέτη αυτή, 521 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με Teysuno (25 mg/m<sup>2</sup> από το στόμα δύο φορές ημερησίως για 21 ημέρες ακολουθούμενες από περίοδο ανάπαυσης 7 ημερών) σε συνδυασμό με σισπλατίνη (75 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 4 εβδομάδες) και 508 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 ώρες ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση τις Ημέρες 1 έως 5, επαναλαμβανόμενη κάθε 4 εβδομάδες) και σισπλατίνη (100 mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση την Ημέρα 1, επαναλαμβανόμενη κάθε 4 εβδομάδες). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρατίθενται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και αρχικά χαρακτηριστικά των ασθενών στη μελέτη FLAGS.

	Teysuno + σισπλατίνη 75 mg/m <sup>2</sup> (N=521)	5-FU + σισπλατίνη 100 mg/m <sup>2</sup> (N=508)
Φύλο, n (%)		
Άρρενες	382 (73)	347 (68)
Θήλειες	139 (27)	161 (32)
Ηλικία, έτη		
Διάμεσος (Διακύμανση)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Φυλή, n (%)		
Λευκοί		438 (86)
Μαύροι ή Αφρικανοαμερικάνοι	447 (86)	7 (1,4)
Ασιάτες	5 (1,0)	4 (0,8)
Ινδιάνοι ή Αυτόχθονες της	4 (0,8)	6 (1,2)
Αλάσκας	4 (0,8)	53 (10)
Άλλοι	61 (12)	
Κατάσταση απόδοσης κατά ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Θέση της πρωτογενούς βλάβης, n (%)		
Στόμαχος	438 (84)	417 (82)
Γαστρο-οισοφαγική συμβολή	82 (16)	88 (17)
Αμφότερα	1 (0,2)	3 (0,6)
Μεταστατική νόσος, n (%)		
≥2 μεταστατικά κέντρα	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Όσον αφορά στο κύριο τελικό σημείο της συνολικής επιβίωσης, το Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη ήταν τουλάχιστον ισοδύναμο της 5-FU σε συνδυασμό με σισπλατίνη (βλέπε Πίνακα 11). Κατά το χρόνο της πρωτογενούς ανάλυσης, η διάμεσος της παρακολούθησης της συνολικής επιβίωσης στην πλήρη ομάδα ανάλυσης ήταν 18,3 μήνες.

Πίνακας 11: Συνολική επιβίωση και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στη μελέτη FLAGS

Στόχος Πληθυσμός	Teysuno + σισπλατίνη		5-FU + σισπλατίνη		Λόγος κινδύνου [95% CI]
	N	Διάμεσος [95% CI] μήνες	N	Διάμεσος [95% CI] μήνες	

Συνολική επιβίωση					
Πρόθεση για θεραπεία	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Πλήρης ομάδα ανάλυσης	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου					
Πλήρης ομάδα ανάλυσης	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

CI= διάστημα εμπιστοσύνης: Πλήρης ομάδα ανάλυσης = δεδομένα όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών που έλαβαν αγωγή τα οποία έχουν αναλυθεί σύμφωνα με την κατανομή τους (πληθυσμός πρωτογενούς ανάλυσης)

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Teysuno σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο αδενοκαρκίνωμα του στομάχου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## Μεταστατικός ορθοκολικός καρκίνος μετά από αλλαγή σε Teysuno όταν δεν ήταν δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός ή καρδιαγγειακής τοξικότητας

Σε μια ευρωπαϊκή μελέτη κοόρτης 200 ασθενών που άλλαξαν από θεραπεία με βάση την 5-FU ή την καπεσιταβίνη λόγω καρδιοτοξικότητας για να συνεχίσουν με θεραπεία με βάση το Teysuno, υπάρχει μια υποομάδα ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (n=53). Σε αυτή την υποομάδα του mCRC, η πλειονότητα των ασθενών (92%) ήταν σε θέση να αλλάξουν με ασφάλεια σε Teysuno και να συνεχίσουν τη θεραπεία ανεξάρτητα από τους συνδυασμούς θεραπειών, ενώ υποτροπιάζουσα καρδιοτοξικότητα παρατηρήθηκε στο 8% (όλες οι περιπτώσεις ήταν βαθμού 1). Με την αλλαγή αυτή, το 100% των ασθενών μπόρεσε να ολοκληρώσει την προγραμματισμένη χημειοθεραπεία τους. Επιπλέον, για τους ασθενείς με CRC με μεταστατική νόσο, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 26 μήνες (95% CI 22-31), με ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης 12%.

Σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης 47 ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο από το Ολλανδικό μητρώο ορθοκολικού καρκίνου (PLCRC) που άλλαξαν σε S-1 λόγω συνδρόμου χειρός-ποδός (HFS) που προκλήθηκε από την καπεσιταβίνη (n=36) ή λόγω καρδιοτοξικότητας (n=10), ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της θεραπείας με καπεσιταβίνη έως την πρώτη τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου μετά την έναρξη της θεραπείας με S-1 ήταν 414 ημέρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης 332-568 ημέρες).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) απλής και πολλαπλής δόσης του Teysuno σε συνδυασμό με σισπλατίνη αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες. Δεκαοκτώ επιπλέον ΦΚ μελέτες διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το σχετικό σχήμα ως μονοθεραπεία. Όλες οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο.

### Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης των 50 mg Teysuno (εκφραζόμενο ως περιεχόμενο τεγαφούρης) στον άνθρωπο (περίπου 30 mg/m<sup>2</sup> με βάση επιφάνεια σώματος 1,56 – 2,10 m<sup>2</sup> για ένα τυπικό ασθενή, N = 14), η διάμεση τιμή T<sub>max</sub> για τα συστατικά του Teysuno τεγαφούρη, γιμερακίλη και στερακίλη ήταν 0,5, 1,0 και 2,0 ώρες αντίστοιχα, και η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD) του AUC<sub>0-inf</sub> και της C<sub>max</sub> ήταν 14595 ± 4340 ng.hr/ml και 1762 ± 279 ng/ml για την τεγαφούρη, 1884 ± 640 ng.hr/ml και 452 ± 102 ng/ml για τη γιμερακίλη, 556 ± 281 ng.hr/ml και 112 ± 52 ng/ml για



την οστερακίλη. Η διάμεση τιμή  $T_{max}$  για τη 5-FU ήταν 2,0 ώρες και οι μέσες τιμές του  $AUC_{0-inf}$  και της  $C_{max}$  ήταν  $842 \pm 252$  ng.hr/ml και  $174 \pm 58$  ng/ml. Τα επίπεδα τεγαφούρης, γιμερακίλης, οστερακίλης και 5-FU ήταν ποσοτικά προσδιορίσιμα μέχρι και 10 ώρες μετά την χορήγηση της δόσης. Μετά τη χορήγηση δόσεων  $30$  mg/m<sup>2</sup>, οι συνθήκες σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκαν για την τεγαφούρη, τη γιμερακίλη και την οστερακίλη το αργότερο έως την Ημέρα 8.

Μετά τη χορήγηση πολλαπλής δόσης ( $30$  mg/m<sup>2</sup>, εκφραζόμενο ως περιεχόμενο τεγαφούρης, δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες, N=10), η διάμεση τιμή  $T_{max}$  για την τεγαφούρη, τη γιμερακίλη και την οστερακίλη ήταν 0,8, 1,0, και 2,0 ώρες αντίστοιχα και η αντίστοιχη μέση τιμή  $\pm$  SD του  $AUC_{(0-12h)}$  και της  $C_{max}$  ήταν  $19967 \pm 6027$  ng.hr/ml και  $2970 \pm 852$  ng/ml για την τεγαφούρη,  $1483 \pm 527$  ng.hr/ml και  $305 \pm 116$  ng/ml για τη γιμερακίλη, και  $692 \pm 529$  ng.hr/ml και  $122 \pm 82$  ng/ml για την οστερακίλη. Η διάμεση τιμή  $T_{max}$  για τη 5-FU ήταν 2,0 ώρες και οι μέσες τιμές του  $AUC_{(0-12h)}$  και της  $C_{max}$  ήταν  $870 \pm 405$  ng.hr/ml και  $165 \pm 62$  ng/ml αντίστοιχα.

Η χορήγηση Teysuno μεταγευματικά οδήγησε σε μείωση του  $AUC_{0-inf}$  της οστερακίλης κατά περίπου 71% και της γιμερακίλης κατά περίπου 25% σε σχέση με την χορήγηση υπό συνθήκες νηστείας. Η ταυτόχρονη χορήγηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) μείωσε την επίδραση της τροφής στο φαρμακοκινητικό προφίλ της οστερακίλης, αλλά όχι με περιθώριο επαρκές για να αναιρέσει πλήρως την επίδραση της τροφής. Υπήρξε 15% μείωση του  $AUC_{0-inf}$  της 5-FU όταν χορηγήθηκε μεταγευματικά, σε σύγκριση με την χορήγηση υπό συνθήκες νηστείας, και η έκθεση στην τεγαφούρη δεν μεταβλήθηκε λόγω της τροφής (καταδεικνύοντας έτσι απουσία επίδρασης της τροφής).

Η μέση τιμή του  $AUC_{0-inf}$  και της  $C_{max}$  της 5-FU ήταν περίπου 3 φορές μεγαλύτερες μετά τη χορήγηση του Teysuno ( $50$  mg εκφραζόμενο ως περιεχόμενο τεγαφούρης) από ό, τι μετά τη χορήγηση τεγαφούρης μόνο ( $800$  mg), ενώ οι τιμές του  $AUC_{0-inf}$  και της  $C_{max}$  για τον μεταβολίτη της 5-FU α φθορο-β-αλανίνη (FBAL) ήταν περίπου 15 έως 22 φορές χαμηλότερες μετά τη χορήγηση του Teysuno από ότι μετά τη χορήγηση της τεγαφούρης.

Το συστατικό οστερακίλη του Teysuno δεν επηρέασε το φαρμακοκινητικό προφίλ της 5-FU, της τεγαφούρης, της γιμερακίλης, της FBAL, ή της ουρακίλης. Το συστατικό γιμερακίλη δεν επηρέασε το φαρμακοκινητικό προφίλ της τεγαφούρης.

### Κατανομή

Η οστερακίλη, γιμερακίλη, 5-FU και τεγαφούρη ήταν δέσμιες σε πρωτεΐνη κατά 8,4%, 32,2%, 18,4%, και 52,3% αντίστοιχα. Η δέσμευση σε πρωτεΐνη στον ανθρώπινο ορό δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση σε ένα εύρος από 0,1 έως 1,0 μg/ml για την οστερακίλη, τη γιμερακίλη και τη 5-FU και 1,2 με 11,8 μg/ml για την τεγαφούρη.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την κατανομή ραδιοσημασμένων συστατικών του Teysuno. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα ενδοφλέβιας χρήσης για το Teysuno στον άνθρωπο, ο όγκος κατανομής μπορεί να εκτιμηθεί σε γενικές γραμμές από το φαινομενικό όγκο κατανομής και τα δεδομένα ουρικής απέκκρισης ως  $16$  l/m<sup>2</sup>,  $17$  l/m<sup>2</sup>, and  $23$  l/m<sup>2</sup> για την τεγαφούρη, τη γιμερακίλη και την οστερακίλη, αντίστοιχα.

### Βιομετασχηματισμός

Η κύρια μεταβολική οδός της τεγαφούρης είναι μέσω της μετατροπής της σε 5-FU μέσω του CYP2A6 στο ήπαρ, ενώ η γιμερακίλη ήταν σταθερή σε ανθρώπινο ομογενοποιημένο ήπαρ (κλάσμα S9) με άλας λιθίου της 3'-φωσφορικής 5'-φωσφοθειικής αδενοσίνης (PAPS, συμπαραγόντας της θειοτρανσφεράσης) ή φωσφορικό δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδίου-αδενίνης (NADPH). Με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* μελετών, ένα μέρος της οστερακίλης αποδομείται μη ενζυματικά προς 5-αζουρακίλη (5-AZU) από το γαστρικό υγρό, και στη συνέχεια μετατρέπεται σε κυανουρικό οξύ (CA) στον πεπτικό σωλήνα. Τα 5-AZU και CA δεν αναστέλλουν την ενζυματική δραστηριότητα της OPRT. Μόνο ένα μικρό μέρος οστερακίλης μεταβολίζεται στο ήπαρ, λόγω της χαμηλής διαπερατότητας της.

Μια *in vitro* αξιολόγηση, για την οποία χρησιμοποιήθηκαν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος,

υπέδειξε ότι κανένα από τα τεγαφούρη, γιμερακίλη, ή οτερακίλη δεν παρουσίασε σημαντικές ανασταλτικές επιδράσεις στην ενζυματική δραστηριότητα των ισομορφών του κυτοχρώματος P450 που εξετάστηκαν (δηλαδή, των CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4).

Μια *in vitro* αξιολόγηση για την οποία χρησιμοποιήθηκαν πρωτογενείς καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξε ότι η τεγαφούρη (0,7–70 μM), η γιμερακίλη (0,2–25 μM) και η οτερακίλη (0,04 - 4 μM) είχαν μικρή ή καθόλου επαγωγική επίδραση στη μεταβολική δραστηριότητα των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4/5.

Χρησιμοποιώντας τις συγκεντρώσεις της ουρακίλης στο πλάσμα για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της DPD σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις ουρακίλης στο πλάσμα μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 800 mg τεγαφούρης, ενώ οι συγκεντρώσεις ουρακίλης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg Teysuno (γεγονός που αντανάκλα την αναστολή της DPD από τη γιμερακίλη). Μετά τη χορήγηση τόσο εφάπαξ (50 mg) όσο και πολλαπλής (30 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως) δόσης Teysuno στον άνθρωπο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ουρακίλης, που αντανάκλουν αναστολή της DPD, παρατηρήθηκαν περίπου 4 ώρες μετά τη δόση. Παρόμοια αναστολή παρατηρήθηκε μετά την εφάπαξ ή πολλαπλή δόσολογία. Οι συγκεντρώσεις ουρακίλης στο πλάσμα επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα περίπου 48 ώρες μετά τη χορήγηση, υποδεικνύοντας αναστρεψιμότητα της αναστολής της DPD από τη γιμερακίλη.

#### Απομάκρυνση

Στον άνθρωπο, ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής επί της τελικής αποβολής ( $T_{1/2}$ ) της 5-FU που παρατηρείται μετά από χορήγηση Teysuno (που περιέχει τεγαφούρη, ένα πρόδρομο φάρμακο της 5-FU) ήταν μεγαλύτερος (περίπου 1,6 – 1,9 ώρες) από τον χρόνο που έχει στο παρελθόν αναφερθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 5-FU (10 έως 20 λεπτά). Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης Teysuno, οι τιμές του  $T_{1/2}$  κυμαίνονταν από 6,7 έως 11,3 ώρες για την τεγαφούρη, από 3,1 έως 4,1 ώρες για τη γιμερακίλη και από 1,8 έως 9,5 ώρες για την οτερακίλη.

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης Teysuno, περίπου 3,8% έως 4,2% της χορηγηθείσας τεγαφούρης, 65% έως 72% της χορηγηθείσας γιμερακίλης και 3,5% έως 3,9% της χορηγηθείσας οτερακίλης είχαν απεκκριθεί αμετάβλητα στα ούρα. Μεταξύ των μεταβολιτών, 9,5% με 9,7% της χορηγηθείσας τεγαφούρης απεκκρίθηκε στα ούρα ως 5-FU και περίπου 70% με 77% ως FBAL, αντιπροσωπεύοντας το 83% έως 91% περίπου της χορηγηθείσας δόσης Teysuno (συνολική τεγαφούρη + 5-FU + FBAL). Δεν υπήρξε επίδραση της γιμερακίλης στη νεφρική κάθαρση της τεγαφούρης, της FBAL ή της 5-FU μετά τη χορήγηση Teysuno σε σύγκριση με την κάθαρσή τους μετά τη χορήγηση τεγαφούρης μόνο.

#### Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Σε μια ιαπωνική μελέτη Φάσης I, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 5 ομάδες δόσης με δόσεις που κυμαίνονταν από 25 έως 200 mg/σώμα, παρατηρήθηκε αναλογική της δόσης αύξηση της έκθεσης στην τεγαφούρη, τη γιμερακίλη και την οτερακίλη. Ωστόσο, η αύξηση στη 5-FU έτεινε να είναι μεγαλύτερη από ανάλογη της αύξησης της δόσης τεγαφούρης.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των συστατικών και μεταβολιτών του Teysuno αξιολόγησε την επίδραση διαφόρων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του φύλου, της ηλικίας, της τροφής, της εθνικότητας (Καυκάσιοι έναντι Ασιατών), της νεφρικής λειτουργίας και της ηπατικής λειτουργίας σε 315 ασθενείς. Η νεφρική λειτουργία, όπως αντικατοπτρίζεται στην κάθαρση κρεατινίνης, ήταν ο πρωταρχικός παράγοντας που επηρέασε την έκθεση σε γιμερακίλη και 5-FU. Με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης σε 5-FU σε σταθερή κατάσταση. Αυτή η ανάλυση κατέδειξε επίσης ότι η τάση των αλλαγών στη φαρμακοκινητική του Teysuno που παρατηρούνται με την αύξηση της ηλικίας σχετίζονταν με τη μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας, όπως μετράται μέσω της κάθαρσης κρεατινίνης.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μια μελέτη Φάσης I μονοθεραπείας με Teysuno, η οποία διερεύνησε τη φαρμακοκινητική συστατικών και μεταβολιτών σε ασθενείς με φυσιολογική και μειωμένη νεφρική λειτουργία, ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 51 έως 80 ml/min) που ελάμβαναν την ίδια δόση μονοθεραπείας των 30 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως (τη μέγιστη ανεκτή δόση για μονοθεραπεία) όπως ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl >80 ml/min) παρουσίασαν αύξηση στο μέσο AUC<sub>0-inf</sub> της 5-FU σε σχέση με εκείνο των φυσιολογικών ασθενών. Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 30 έως 50 ml/min) που έλαβαν μειωμένη δόση 20 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα δεν έδειξαν σημαντική αύξηση στο μέσο AUC<sub>0-inf</sub> της 5-FU σε σχέση με εκείνη της φυσιολογικής ομάδας. Η αύξηση της έκθεσης στη 5-FU σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια σε αυτή τη μελέτη μαζί με τα αποτελέσματα προσομοίωσης στην φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι μια δόση Teysuno των 25 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια θα μπορούσε να επιτύχει συγκεντρώσεις πλάσματος 5-FU παρόμοιες με εκείνες που επιτυγχάνονται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που λαμβάνουν 30 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως ως μονοθεραπεία και ακόμα σε άτομα με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν 20 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα.

Μετά τη χορήγηση μειωμένης δόσης Teysuno 20 mg/m<sup>2</sup> άπαξ ημερησίως στην ομάδα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl <30 ml/min), οι τιμές AUC<sub>0-inf</sub> μεμονωμένης και AUC<sub>0-t</sub> πολλαπλής δόσης για τη 5-FU ήταν περίπου δύο φορές υψηλότερες στην ομάδα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η οποία ελάμβανε 30 mg/m<sup>2</sup> δις ημερησίως. Συνεπώς, η ημερήσια έκθεση στη 5-FU θα αναμενόταν να είναι συγκρίσιμη σε αυτές τις ομάδες, καθώς η ημερήσια έκθεση σε ασθενείς στην ομάδα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια βασίζεται στη χορήγηση Teysuno άπαξ ημερησίως, ενώ η ημερήσια έκθεση στη 5-FU στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία βασίζεται στη χορήγηση Teysuno δις ημερησίως. Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι η έκθεση στη 5-FU ενδέχεται να κυμαίνεται και να είναι μη αναμενόμενα υψηλή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια λόγω της επίδρασης των διακυμάνσεων της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς.

### Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα AUC των 5-FU, τεγαφούρης, γιμερακίλης ή οτερακίλης μετά τη χορήγηση είτε εφάπαξ είτε πολλαπλών δόσεων Teysuno 30 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης, υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της C<sub>max</sub> της 5-FU και της γιμερακίλης στην ομάδα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια σε σχέση με εκείνη της φυσιολογικής ομάδας, αλλά αυτή η διαφορά δεν παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση πολλαπλής δόσης.

### Εθνικές διαφορές

Μια μελέτη Φάσης I εξέτασε τη φαρμακοκινητική του Teysuno ως μονοθεραπεία σε Ασιάτες (Κινέζους/Μαλαισίους) και Καυκάσιους (ΗΠΑ) ασθενείς. Σε συμφωνία με την παρατηρούμενη χαμηλότερη δραστηριότητα του CYP2A6 σε Ασιάτες ασθενείς, η τιμή του AUC<sub>0-12</sub> της τεγαφούρης ήταν υψηλότερη και ο T<sub>1/2</sub> υψηλότερος στην Ασιατική ομάδα σε σύγκριση με την Καυκάσια. Οι τιμές του AUC<sub>0-12</sub> της γιμερακίλης και της ουρακίλης ήταν συγκρίσιμες στις δύο ομάδες, υποδεικνύοντας ότι η αναστολή της DPD ήταν παρόμοια στην Ασιατική και την Καυκάσια ομάδα. Η έκθεση στη 5-FU δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά στις δύο ομάδες. Οι τιμή του AUC<sub>0-12</sub> της οτερακίλης στην Ασιατική ομάδα ήταν κατά προσέγγιση το ήμισυ της τιμής στην Καυκάσια ομάδα. Εντούτοις, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, λόγω της μεγάλης ατομικής μεταβλητότητας.

Μελέτες σε Ιάπωνες ασθενείς υπέδειξαν μία επίδραση του πολυμορφισμού του CYP2A6\*4 στη φαρμακοκινητική του Teysuno. Αν και παραλλαγές του CYP2A6 συνδέονται με την φαρμακοκινητική μεταβλητότητα της τεγαφούρης, το AUC της γιμερακίλης, το οποίο επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία, αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα για τη φαρμακοκινητική

μεταβλητότητα της 5-FU. Στη μελέτη Φάσης III (FLAGS), το AUC της τεγαφούρης ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με το αλληλόμορφο CYP2A6\*4. Ωστόσο, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά του AUC της 5-FU και της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Συνεπώς, οι διαφορές στον πολυμορφισμό του CYP2A6 μεταξύ Ασιατικών και Δυτικών πληθυσμών δεν φαίνεται να είναι ο καθοριστικός παράγοντας για τις διαφορές στη μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) μεταξύ των πληθυσμών. Εντούτοις, περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα για τον γονότυπο του CYP2A6\*4/\*4 σε Ιάπωνες ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Teysuno υποδεικνύουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα 5-FU σε αυτόν τον υποπληθυσμό. Δεν μπορεί να δοθεί σύσταση δόσης για αυτόν τον υποπληθυσμό. Το συγκεκριμένο αλληλόμορφο CYP2A6\*4 δεν είναι συχνό στον Καυκάσιο πληθυσμό.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με το Teysuno σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους έδειξαν αλλαγές τυπικές της χορήγησης αντικαρκινικού φαρμακευτικού προϊόντος με αποτέλεσμα την πρόκληση εκδήλωσης κυτταροτοξικών επιδράσεων σε πληθυσμούς ταχέως διαιρούμενων κυττάρων, όπως αναιμία, μείωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και του πεπτικού συστήματος, διατάραξη της σπερματογένεσης, και ατροφία στα αρσενικά και θηλυκά όργανα αναπαραγωγής.

Η αγωγή με Teysuno προκάλεσε διάφορες δερματικές επιδράσεις σε αρουραίους (κεράτωση των πελμάτων και της ουράς) και σκύλους (κρούστες και διάβρωση του δέρματος). Επιπλέον, μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκε υπέρχρωση του δέρματος και των οφθαλμών και θολερότητα του κερατοειδούς σε σκύλους, και καταρράκτες σε αρουραίους. Οι αλλαγές αυτές ήταν αναστρέψιμες.

Το Teysuno δεν φαίνεται να επηρεάζει την αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα σε αρουραίους. Ωστόσο, χορήγηση σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά τη σύλληψη προκάλεσε ποικίλες εξωτερικές, σπλαχνικές και σκελετικές εμβρυϊκές ανωμαλίες σε αρουραίους και κουνέλια. Υπάρχει, συνεπώς, υψηλός κίνδυνος αναπτυξιακής τοξικότητας σε κλινικές δόσεις, κυρίως λόγω της τεγαφούρης (5-FU) και σε μικρότερο βαθμό της στερακίλης.

Το Teysuno δεν ήταν καρκινογόνο ούτε σε αρουραίους ούτε σε ποντικούς. Το Teysuno δεν βρέθηκε να είναι μεταλλαξιογόνο κατά την *in vitro* δοκιμή Ames. Το Teysuno βρέθηκε να είναι κλαστογόνο σε δοκιμές *in vitro* με χρήση πνευμονικών κυττάρων κινέζικων χάμστερ και ασθενώς κλαστογόνο *in vivo* στο μυελό των οστών ποντικού.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Περιεχόμενα καψακίου

Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Λαουρυλοθειικό νάτριο  
Τάλκη

#### Μελάνι εκτύπωσης

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Ινδικοκαρμίνη (E132)  
Κήρος καρναούβης  
Λευκανθείσα κόμμεα λάκκας  
Μονοελαϊκός εστέρας γλυκερόλης

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό..

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Αδιαφανείς κυψέλες από PCTFE/PVC/Al οι οποίες περιέχουν 14 καψάκια η κάθε μία. Κάθε συσκευασία περιέχει 42 καψάκια ή 84 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Πλένετε τα χέρια σας μετά το χειρισμό των καψακίων.

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες τοπικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 14 Μαρτίου 2011  
Ημερομηνία ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2015

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg σκληρά καψάκια  
τεγαφούρη/γιμερακίλη/στερακίλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 15 mg τεγαφούρης, 4,35 mg γιμερακίλης και 11,8 mg στερακίλης (ως άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη.

Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρά καψάκια

42 καψάκια

84 καψάκια

126 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

< PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTERS) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Nordic Group B.V.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg σκληρά καψάκια  
τεγαφούρη/γιμερακίλη/στερακίλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεγαφούρης, 5,8 mg γιμερακίλης και 15,8 mg στερακίλης (ως άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη.

Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρά καψάκια

42 καψάκια

84 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

< PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg καψάκια  
tegafur/gimeracil/oteracil

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Nordic Group B.V.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg σκληρά καψάκια τεγαφούρη/γιμερακίλη/στερακίλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Teysuno και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Teysuno
3. Πώς να πάρετε το Teysuno
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Teysuno
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Teysuno και ποια είναι η χρήση του

Το Teysuno περιέχει τις δραστικές ουσίες τεγαφούρη, γιμερακίλη και στερακίλη.

Το Teysuno ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων των φθοριοπυριμιδινών, γνωστών ως «αντινεοπλασματικοί παράγοντες», τα οποία σταματούν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Το Teysuno συνταγογραφείται από γιατρούς για τα εξής:

- Θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένο στομαχικό (γαστρικό) καρκίνο και λαμβάνεται μαζί με σισπλατίνη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο.
- Θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού που έχει εξαπλωθεί (έχει κάνει μετάσταση) και όταν δεν είναι δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη (αντικαρκινικές θεραπείες από την ίδια ομάδα φαρμάκων με το Teysuno), λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο δέρμα των χεριών ή των ποδιών (σύνδρομο χειρός-ποδός) ή στην καρδιά. Σε αυτούς τους ασθενείς, το Teysuno χρησιμοποιείται μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Teysuno

##### Μην πάρετε το Teysuno:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τεγαφούρη, τη γιμερακίλη, την στερακίλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε άλλο αντικαρκινικό φάρμακο της κατηγορίας των φθοριοπυριμιδινών, όπως φθοριουρακίλη και καπεσιταβίνη, ή είχατε σοβαρές και απρόσμενες αντιδράσεις στις φθοριοπυριμιδίνες
- σε περίπτωση που γνωρίζετε ότι δεν έχετε καθόλου δραστηριότητα του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD) (πλήρης έλλειψη DPD)
- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή θηλάζετε
- σε περίπτωση που πάσχετε από σοβαρές διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος

- σε περίπτωση που έχετε νεφρική νόσο που απαιτεί αιμοδιύλιση
- σε περίπτωση που τώρα λαμβάνετε θεραπεία ή έχετε λάβει θεραπεία τις τελευταίες 4 εβδομάδες με βριβουδίνη ως μέρος της θεραπείας για τον έρπητα ζωστήρα (ανεμοβλογιά ή έρπητας).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Teysuno εάν έχετε:

- διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος
- νεφρική ασθένεια
- προβλήματα στο στομάχι ή/και στα έντερα, όπως πόνο, διάρροια, έμετο και αφυδάτωση
- οφθαλμικές διαταραχές, όπως ξηροφθαλμία ή δακρύρροια
- τωρινή ή παλαιά λοίμωξη του ήπατος από τον ιό της ηπατίτιδας Β, διότι ο γιατρός σας ενδεχομένως θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενότερα
- μερική έλλειψη δραστηριότητας του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD)
- κάποιο μέλος της οικογένειας με μερική ή πλήρη έλλειψη του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD)

**Έλλειψη της DPD:** Η έλλειψη της DPD είναι μια γενετική πάθηση που δεν σχετίζεται συνήθως με προβλήματα υγείας, εκτός εάν λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα. Εάν έχετε έλλειψη της DPD και παίρνετε το Teysuno, διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών βαριάς μορφής (αναφέρονται στην παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Συνιστάται η εξέτασή σας για έλλειψη της DPD πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν έχετε καθόλου δραστηριότητα του ενζύμου, δεν θα πρέπει να πάρετε το Teysuno. Εάν έχετε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου (μερική έλλειψη), ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μειωμένη δόση. Εάν έχετε αρνητικά αποτελέσματα εξετάσεων για έλλειψη DPD, εξακολουθεί να είναι δυνατό να παρουσιαστούν βαριάς μορφής και απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Teysuno δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### Άλλα φάρμακα και Teysuno

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

**Δεν πρέπει να λαμβάνετε βριβουδίνη (ένα αντιικό φάρμακο για τη θεραπεία του έρπητα ή της ανεμοβλογιάς) ταυτόχρονα με θεραπεία με Teysuno (συμπεριλαμβανομένων οποιωνδήποτε περιόδων διακοπής, όταν δεν λαμβάνετε καθόλου Teysuno). Εάν έχετε λάβει βριβουδίνη θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της βριβουδίνης, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Teysuno. Βλέπε επίσης παράγραφο «Μην πάρετε το Teysuno» .**

Επιπλέον, πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί αν λαμβάνετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- άλλα φάρμακα με βάση τις φθοριοπυριμιδίνες, όπως το αντιμυκητιασικό φλουκυτοσίνη. Το Teysuno δεν μπορεί να αντικαταστήσει άλλο από του στόματος φάρμακο φθοριοπυριμιδίνης.
- αναστολείς του ενζύμου CYP2A6, το οποίο ενεργοποιεί το Teysuno, όπως η τρανυλκυπρομίνη και η μεθοξυαλένη
- φολινικό οξύ (χρησιμοποιούμενο συχνά στη χημειοθεραπεία με μεθοτρεξάτη)
- αντιπηκτικά φάρμακα: αντιπηκτικά παράγωγα της κουμαρίνης όπως η βαρφαρίνη
- φάρμακα για την αντιμετώπιση σπασμών ή τρόμου όπως η φαινυτοΐνη
- φάρμακα για την ουρική αρθρίτιδα όπως η αλλοπουρινόλη

### Το Teysuno με τροφή και ποτό

Θα πρέπει να λαμβάνετε το Teysuno τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μία ώρα μετά από κάποιο γεύμα.

### Κόπηση και θηλασμός

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αν είστε έγκυος, αν νομίζετε ότι είστε έγκυος, ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Δεν πρέπει να λάβετε το Teysuno αν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Teysuno και μέχρι και 6 μήνες μετά από αυτή, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μέσα αντισύλληψης. Εάν μείνετε έγκυος σε αυτό το διάστημα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Δε θα πρέπει να θηλάζετε, αν λαμβάνετε το Teysuno.

Ζητείστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Προσέξτε κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, καθώς το Teysuno μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε κούραση, ναυτία ή να έχετε θολή όραση. Εάν έχετε οποιοσδήποτε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό σας.

### **Το Teysuno περιέχει**

**Λακτόζη** (ένα είδος σακχάρου). Αν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Teysuno**

Πάντοτε να παίρνετε το Teysuno αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για το ποια δόση χρειάζεται να παίρνετε, πότε να την παίρνετε και για πόσο χρονικό διάστημα χρειάζεται να την παίρνετε. Η δόση σας Teysuno θα υπολογιστεί από το γιατρό σας με βάση το ύψος και το βάρος σας. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση εάν έχετε πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα καψάκια Teysuno θα πρέπει να καταπίνονται με νερό τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 1 ώρα μετά από κάποιο γεύμα. Το Teysuno θα πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ).

#### Για τον καρκίνο του στομάχου:

Τα καψάκια Teysuno λαμβάνονται συνήθως για 21 ημέρες ακολουθούμενες από μια περίοδο ανάπαυσης 7 ημερών (κατά την οποία δε λαμβάνονται καψάκια). Αυτή η περίοδος 28 ημερών είναι ένας κύκλος αγωγής. Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται.

Το Teysuno θα σας χορηγηθεί μαζί με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο ονομάζεται σισπλατίνη. Θα σταματήσετε να παίρνετε τη σισπλατίνη μετά από 6 κύκλους αγωγής. Η λήψη Teysuno μπορεί να συνεχιστεί αφού σταματήσετε να παίρνετε σισπλατίνη.

#### Για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού που έχει εξαπλωθεί:

Τα καψάκια Teysuno λαμβάνονται συνήθως για 14 ημέρες, ακολουθούμενες από μια περίοδο ανάπαυσης 7 ημερών (κατά την οποία δεν λαμβάνονται καψάκια). Αυτή η περίοδος 21 ημερών είναι ένας κύκλος αγωγής. Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται.

Το Teysuno μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα (σισπλατίνη, οξαλιπλατίνη, ιρινοτεκάνη ή μεβασισζουμάμπη), τα οποία εξαρτώνται από τη θεραπεία σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Teysuno από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια από το κανονικό, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Teysuno**

Μην πάρετε καθόλου τη δόση που ξεχάσατε και μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αντ' αυτού, συνεχίστε το κανονικό σας δοσολογικό πρόγραμμα και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

**Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Teysuno**

Δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη διακοπή της αγωγής με Teysuno. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε αντιπηκτικά φάρμακα ή φάρμακα κατά των σπασμών, η διακοπή του Teysuno είναι πιθανό να απαιτεί προσαρμογή της δόσης των φαρμάκων σας από το γιατρό σας.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό σας.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Teysuno μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ενώ μερικά από τα συμπτώματα μπορούν εύκολα να ταυτοποιηθούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες από τους ίδιους τους ασθενείς, για την ταυτοποίηση κάποιων άλλων συμπτωμάτων είναι απαραίτητη η εξέταση αίματος. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους πιθανούς κινδύνους και οφέλη της αγωγής.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- **Διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα**
  - Αν αντιμετωπίζετε διάρροια περισσότερες από 4 φορές την ημέρα ή στο μέσο της νύκτας, ή αν αντιμετωπίζετε προβλήματα πόνου στο στόμα συνοδευόμενου από διάρροια, **σταματήστε να παίρνετε Teysuno και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.**
  - Εάν αντιμετωπίζετε διάρροια, αποφύγετε τροφές πλούσιες σε ίνες, τροφές με λιπαρά και καρυκεύματα.
  - Λαμβάνετε άφθονα υγρά μεταξύ των γευμάτων προκειμένου να αντικαταστήσετε τα χαμένα υγρά και να αποφύγετε την αφυδάτωση, το χαμηλό όγκο αίματος και την απώλεια ισοζυγίου αλάτων ή χημικών στο αίμα.
  - Εάν αντιμετωπίζετε ναυτία και αποβάλλετε με έμετο μια δόση φαρμάκου, φροντίστε να ενημερώσετε το γιατρό σας. Μην αντικαταστήσετε τη δόση που αποβλήθηκε με έμετο.
  - Εάν κάνετε εμετό περισσότερες από δύο φορές μέσα σε 24 ώρες, **σταματήστε να παίρνετε Teysuno και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.**
  - Προκειμένου να βοηθήσετε στην αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου:
    - Ξαπλώστε ή παίρνετε βαθιές αναπνοές, όταν αισθάνεστε ναυτία
    - Αποφύγετε τα στενά ρούχα
  
- **Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων** που μπορεί να προκαλέσει αναιμία:
  - Μπορεί να έχετε συμπτώματα όπως κρύα χέρια και πόδια, χλωμή όψη, αδιαθεσία, κούραση, δύσπνοια.
  - Αν αντιμετωπίζετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, προσπαθήστε να μη δουλεύετε υπερβολικά σκληρά, και να κοιμάστε και να ξεκουράζεστε αρκετά.
  
- **Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων** που μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο σοβαρών τοπικών λοιμώξεων (δηλαδή, του στόματος, των πνευμόνων, του ουροποιητικού συστήματος) ή λοιμώξεων του αίματος
  - Μπορεί να έχετε συμπτώματα όπως πυρετό, ρίγη, βήχα και πονόλαιμο.
  - Εάν έχετε πυρετό 38,5° C ή υψηλότερο, **σταματήστε να παίρνετε Teysuno και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.**
  - Προκειμένου να αποφύγετε μια λοίμωξη, μείνετε μακριά από την πολυκοσμία, κάνετε γαργάρες μετά την επιστροφή στο σπίτι, και πλύνετε τα χέρια σας πριν τα γεύματα και πριν και μετά τη χρήση της τουαλέτας.
  
- **Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων** που μπορεί να προκαλέσει αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας:
  - Εάν παρουσιαστεί αιμορραγία στο δέρμα, το στόμα (κατά την πλύση των δοντιών), τη μύτη, την αναπνευστική οδό, το στομάχι, το έντερο, κλπ., **σταματήστε να παίρνετε Teysuno και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.**
  - Για να αποφύγετε την αιμορραγία, αποφύγετε την σκληρή εργασία και τα επίπονα αθλήματα, προκειμένου να αποφύγετε τραυματισμούς και μώλωπες. Φοράτε άνετα ρούχα για να προστατεύετε το δέρμα. Βουρτσίζετε τα δόντια και φουσάτε τη μύτη σας απαλά.
  
- **Απώλεια όρεξης (ανορεξία)** που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους και αφυδάτωση
  - Ενδέχεται να αφυδατωθείτε, αν δεν τρώτε ή/και δεν πίνετε αρκετό νερό.
  - Αν αφυδατωθείτε ενδέχεται να παρουσιάσετε συμπτώματα όπως ξηροστομία, αδυναμία, ξηροδερμία, ζάλη, κράμπες.
  - Προσπαθήστε να τρώτε συχνά μικρά γεύματα. Αποφεύγετε τα λιπαρά φαγητά και τα φαγητά με έντονη οσμή. Ακόμα και αν δεν νοιώθετε πεινασμένος, συνεχίστε να τρώτε όσο μπορείτε, προκειμένου να διατηρήσετε μια καλή διατροφή.
  - Εάν νιώθετε κουρασμένος και έχετε πυρετό συνοδευόμενο από απώλεια όρεξης, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.
  
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

- ο Ενδέχεται να νοιώσετε μούδιασμα, πόνο, μη φυσιολογικό αίσθημα, μυϊκή αδυναμία, ρίγη, ή δυσκολίες στην κίνηση.
- **Αδυναμία και κόπωση**, που ενδέχεται να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούμενες από άλλα φάρμακα.

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν 1 ως 10 στα 100 άτομα):**

- **Νευρικό σύστημα:** πονοκέφαλος, ζάλη, αϋπνία, αλλοιωμένη αίσθηση της γεύσης
- **Μάτια:** οφθαλμικά προβλήματα, αυξημένη ή ελαττωμένη δυσφορία δακρύρροιας, προβλήματα όρασης, σοβαρή ασθένεια με φλύκταινες στους οφθαλμούς, διάβρωση της εξωτερικής «επιδερμίδας» του οφθαλμού (διάβρωση του κερατοειδούς).
- **Αυτιά:** προβλήματα ακοής
- **Αιμοφόρα αγγεία:** υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, θρόμβοι αίματος στο πόδι και τον πνεύμονα
- **Πνευμονικές και ρινικές οδοί:** δυσκολία στην αναπνοή, βήχας
- **Έντερο και στόμα:** ξηροστομία, έλκη σε στόμα, τραχεία και οισοφάγο, λόξυγκας, πόνος στην κοιλιά, δυσπεψία, φλεγμονή του στομάχου ή του εντέρου, διάτρηση στομάχου, λεπτού εντέρου και παχέος εντέρου
- **Συκώτι:** κίτρινα μάτια και δέρμα, μεταβολές σε δοκιμασίες αίματος που δείχνουν τη λειτουργία του συκωτιού
- **Δέρμα:** τριχόπτωση, κνησμός, εξάνθημα ή δερματίτιδα, δερματική αντίδραση, ξηροδερμία, σύνδρομο χειρός-ποδός (πόνος, πρήξιμο και κοκκίνισμα των χεριών ή/και των ποδιών), κηλίδες αυξημένης χρώσης
- **Νεφροί:** ελαττωμένος όγκος ούρων, μεταβολές σε δοκιμασίες αίματος που δείχνουν τη λειτουργία των νεφρών, νεφρική δυσλειτουργία και ανεπάρκεια
- **Άλλα:** ρίγη, μείωση σωματικού βάρους, πρήξιμο σε συγκεκριμένες περιοχές και μυϊκός οστικός πόνος

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν 1 έως 10 στα 1000 άτομα):**

- **Νοητικές:** οπτική ή ακουστική αντίληψη μη υπαρκτών αντικειμένων, αλλαγή προσωπικότητας, αδυναμία παραμονής σε ηρεμία, σύγχυση, αίσθημα νευρικότητας, κατάθλιψη, σεξουαλική δυσλειτουργία
- **Νευρικό σύστημα:** διαταραχές της φωνής, ανικανότητα άρθρωσης και κατανόησης λέξεων, πρόβλημα μνήμης, ασταθής βηματισμός, προβλήματα ισορροπίας, μονόπλευρη σωματική αδυναμία, υπνηλία, φλεγμονή των νεύρων, αλλοιωμένη όσφρηση, εγκεφαλική δυσλειτουργία, λιποθυμία, απώλεια συνείδησης, εγκεφαλικό επεισόδιο, σπασμοί
- **Μάτια:** κνησμώδη και κόκκινα μάτια, αλλεργική αντίδραση στα μάτια, βλεφαρόπτωση
- **Αυτιά:** ίλιγγος, βουλωμένα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά
- **Καρδιά:** άτακτος ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός, πόνος στο θώρακα, συλλογή πλεονάζοντος υγρού γύρω από την καρδιά, καρδιακή προσβολή, καρδιακή ανεπάρκεια
- **Αιμοφόρα αγγεία:** φλεγμονή φλέβας, έξωση
- **Πνευμονικές και ρινικές οδοί:** ρινική καταρροή, διαταραχές φωνής, φραγμένη μύτη, ερύθημα φάρυγγα, αλλεργική ρινίτιδα
- **Έντερο και στόμα:** υγρό στην κοιλιά, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, αυξημένη έκκριση σιέλου, υπερβολικό ρέψιμο, φλεγμονή στα χείλια, γαστρεντερική διαταραχή, στοματικός πόνος, ανώμαλες συσπάσεις των μυών του οισοφάγου, απόφραξη του στομάχου και του εντέρου, στομαχικό έλκος, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, δόντια που ραγίζουν ή σπάνε εύκολα, δυσκολία στην κατάποση, διαταραχή του σιελογόνου αδένα, αιμορροΐδες
- **Δέρμα:** αποχρωματισμός δέρματος, απολέπιση δέρματος, υπερβολική τριχοφυΐα, συρρίκνωση των νυχιών, υπερβολική εφίδρωση
- **Γενικά:** γενική επιδείνωση της κατάστασης, αύξηση του βάρους, ερύθημα και πρήξιμο στο σημείο τοποθέτησης της ένεσης, καρκινικός πόνος και αιμορραγία, πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια

- **Αλλαγές στις δοκιμασίες αίματος:** υψηλή τιμή σακχάρου του αίματος, υψηλά επίπεδα λιπιδίων του αίματος, αλλαγές στο χρόνο πήξεως του αίματος, υψηλές τιμές του αριθμού αιμοκυττάρων, χαμηλά ή υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης
- **Άλλα:** συχνοουρία, αιματοουρία, πόνος στην πλάτη, πόνος στον αυχένα, πόνος στο στήθος, σύσφιξη των μυών ή κράμπα, πρήξιμο των αρθρώσεων, δυσφορία άκρου, μυϊκή αδυναμία, φλεγμονή και πόνος αρθρίτιδας

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν 1 έως 10 στα 10.000 άτομα) και πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν λιγότερο από 1 χρήστη στους 10.000)**

- οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- παγκρεατική λοίμωξη
- μυϊκή διάσπαση
- απώλεια όσφρησης
- φωτοαλλεργία
- εκτεταμένη πήξη του αίματος και αιμορραγία
- νόσος που επηρεάζει τη λευκή ουσία του εγκεφάλου
- σοβαρή ασθένεια με δημιουργία φλυκταινών στο δέρμα, το στόμα και τα γεννητικά όργανα
- υποτροπή (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης της ηπατίτιδας Β, σε περίπτωση που είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια λοίμωξη του ήπατος)

Εάν αντιμετωπίσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

**Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, σταματήστε να παίρνετε Teysuno και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.**

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Teysuno**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και την κυψέλη μετά το ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

**Τι περιέχει το Teysuno**



- Οι δραστικές ουσίες είναι η τεγαφούρη, η γιμερακίλη και η στερακίλη.  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 15 mg τεγαφούρης, 4,35 mg γιμερακίλης, και 11,8 mg στερακίλης (ως καλιούχο άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Περιεχόμενο καψακίου: μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο  
Περίβλημα καψακίου: ζελατίνη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171), λαουρυλοθειικό νάτριο, τάλκης  
Μελάνι: ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Ινδικοκαρμίνη (E132), κεριά καρναούμπα, λευκασμένο σέλακ, μονοελαϊκός εστέρας της γλυκερίνης.

### **Εμφάνιση του Teysuno και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα σκληρά καψάκια έχουν λευκό σώμα και αδιαφανές καστανόχρωμο κάλυμμα που φέρει την επισήμανση «TC448» σε γκριζό χρώμα. Παρέχονται σε κυψέλες που περιέχουν 14 καψάκια η κάθε μία.

Κάθε συσκευασία περιέχει 42 καψάκια, 84 καψάκια ή 126 καψάκια.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

AMRING FARMA SRL,  
Tel. : +40 31 620 1204  
[RO.OfficeRomania@nordicpharma.com](mailto:RO.OfficeRomania@nordicpharma.com)  
[m](#)

#### **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/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00  
info@nordicpharma.com

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Nordic Drugs  
Tlf: +46 40-36 66 00  
[info@nordicdrugs.no](mailto: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/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00  
info@nordicpharma.com

**Polska**

AMRING FARMA SRL,  
Tel. : +40 31 620 1204  
[RO.OfficeRomania@nordicpharma.com](mailto:RO.OfficeRomania@nordicpharma.com)

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AMRING FARMA SRL,  
Tel. : +40 31 620 1204  
[RO.OfficeRomania@nordicpharma.com](mailto:RO.OfficeRomania@nordicpharma.com)

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia****Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> .

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg σκληρά καψάκια**  
τεγαφούρη/γιμερακίλη/στερακίλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο αυτό σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Teysuno και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Teysuno
3. Πώς να πάρετε το Teysuno
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Teysuno
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Teysuno και ποια είναι η χρήση του**

Το Teysuno περιέχει τις δραστικές ουσίες τεγαφούρη, γιμερακίλη και στερακίλη.

Το Teysuno ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων των φθοριοπυριμιδινών, γνωστών ως «αντινεοπλασματικοί παράγοντες», τα οποία σταματούν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Το Teysuno συνταγογραφείται από γιατρούς για τα εξής:

- Θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένο στομαχικό (γαστρικό) καρκίνο και λαμβάνεται μαζί με σισπλατίνη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο.
- Θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού που έχει εξαπλωθεί (έχει κάνει μετάσταση) και όταν δεν είναι δυνατή η συνέχιση της θεραπείας με άλλη φθοριοπυριμιδίνη (αντικαρκινικές θεραπείες από την ίδια ομάδα φαρμάκων με το Teysuno), λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο δέρμα των χεριών ή των ποδιών (σύνδρομο χειρός-ποδός) ή στην καρδιά. Σε αυτούς τους ασθενείς, το Teysuno χρησιμοποιείται μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Teysuno**

**Μην πάρετε το Teysuno:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τεγαφούρη, τη γιμερακίλη, την στερακίλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε άλλο αντικαρκινικό φάρμακο της κατηγορίας των φθοριοπυριμιδινών, όπως φθοριοουρακίλη και καπεσιταβίνη, ή είχατε σοβαρές και απρόσμενες αντιδράσεις στις φθοριοπυριμιδίνες
- σε περίπτωση που γνωρίζετε ότι δεν έχετε καθόλου δραστηριότητα του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD) (πλήρης έλλειψη DPD)
- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή θηλάζετε
- σε περίπτωση που πάσχετε από σοβαρές διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος
- σε περίπτωση που έχετε νεφρική νόσο που απαιτεί αιμοδιύλιση

- σε περίπτωση που τώρα λαμβάνετε αγωγή ή έχετε λάβει αγωγή τις τελευταίες 4 εβδομάδες με βριβουδίνη ως μέρος της θεραπείας για τον έρπητα ζωστήρα (ανεμοβλογιά ή έρπητας).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Teysuno εάν έχετε:

- διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος
- νεφρική ασθένεια
- προβλήματα στο στομάχι ή/και στα έντερα, όπως πόνο, διάρροια, έμετο ή αφυδάτωση
- οφθαλμικές διαταραχές, όπως ξηροφθαλμία ή δακρύρροια
- τωρινή ή παλαιά λοίμωξη του ήπατος από τον ιό της ηπατίτιδας Β, διότι ο γιατρός σας ενδεχομένως θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενότερα
- μερική έλλειψη δραστηριότητας του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD)
- κάποιο μέλος της οικογένειας με μερική ή πλήρη έλλειψη του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD)

**Έλλειψη της DPD:** Η έλλειψη της DPD είναι μια γενετική πάθηση που δεν σχετίζεται συνήθως με προβλήματα υγείας, εκτός εάν λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα. Εάν έχετε έλλειψη της DPD και παίρνετε το Teysuno, διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών βαριάς μορφής (αναφέρονται στην παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Συνιστάται η εξέτασή σας για έλλειψη της DPD πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν έχετε καθόλου δραστηριότητα του ενζύμου, δεν θα πρέπει να πάρετε το Teysuno. Εάν έχετε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου (μερική έλλειψη), ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μειωμένη δόση. Εάν έχετε αρνητικά αποτελέσματα εξετάσεων για έλλειψη DPD, εξακολουθεί να είναι δυνατό να παρουσιαστούν βαριάς μορφής και απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Teysuno δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### Άλλα φάρμακα και Teysuno

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

**Δεν πρέπει να λαμβάνετε βριβουδίνη (ένα αντιικό φάρμακο για τη θεραπεία του έρπητα ή της ανεμοβλογιάς) ταυτόχρονα με θεραπεία με Teysuno (συμπεριλαμβανομένων οποιωνδήποτε περιόδων διακοπής, όταν δεν λαμβάνετε καψάκια Teysuno). Εάν έχετε λάβει βριβουδίνη θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της βριβουδίνης, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Teysuno. Βλέπε επίσης παράγραφο «Μην πάρετε το Teysuno» .**

Επιπλέον, πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί αν λαμβάνετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- άλλα φάρμακα με βάση τις φθοριοπυριμιδίνες, όπως το αντιμυκητιασικό φλουκυτοσίνη. Το Teysuno δεν μπορεί να αντικαταστήσει άλλο από του στόματος φάρμακο φθοριοπυριμιδίνης.
- αναστολείς του ενζύμου CYP2A6, το οποίο ενεργοποιεί το Teysuno, όπως η τρανυλκυπρομίνη και η μεθοξαλένη
- φολινικό οξύ (χρησιμοποιούμενο συχνά στη χημειοθεραπεία με μεθοτρεξάτη)
- αντιπηκτικά φάρμακα: αντιπηκτικά παράγωγα της κουμαρίνης όπως η βαρφαρίνη
- φάρμακα για την αντιμετώπιση σπασμών ή τρόμου όπως η φαινυτοΐνη
- φάρμακα για την ουρική αρθρίτιδα όπως η αλλοπουρινόλη

### Το Teysuno με τροφή και ποτό

Θα πρέπει να λαμβάνετε το Teysuno τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μία ώρα μετά από κάποιο γεύμα.

### Κόηση και θηλασμός

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αν είστε έγκυος, αν νομίζετε ότι είστε έγκυος, ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Δεν πρέπει να λάβετε το Teysuno αν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας με Teysuno και μέχρι και 6 μήνες μετά από αυτή, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μέσα αντισύλληψης. Εάν μείνετε έγκυος σε αυτό το διάστημα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Δε θα πρέπει να θηλάζετε, αν λαμβάνετε το Teysuno.

Ζητείστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Προσέξτε κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, καθώς το Teysuno μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε κούραση, ναυτία ή να έχετε θολή όραση. Εάν έχετε οποιοσδήποτε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό σας.

### **Το Teysuno περιέχει**

**Λακτόζη** (ένα είδος σακχάρου). Αν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Teysuno**

Πάντοτε να παίρνετε το Teysuno αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για το ποια δόση χρειάζεται να παίρνετε, πότε να την παίρνετε και για πόσο χρονικό διάστημα χρειάζεται να την παίρνετε. Η δόση σας Teysuno θα υπολογιστεί από το γιατρό σας με βάση το ύψος και το βάρος σας. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση εάν έχετε πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα καψάκια Teysuno θα πρέπει να καταπίνονται με νερό τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 1 ώρα μετά από κάποιο γεύμα. Το Teysuno θα πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ).

### Για τον καρκίνο του στομάχου:

Τα καψάκια Teysuno λαμβάνονται συνήθως για 21 ημέρες ακολουθούμενες από μια περίοδο ανάπαυσης 7 ημερών (κατά την οποία δε λαμβάνονται καψάκια). Αυτή η περίοδος 28 ημερών είναι ένας κύκλος αγωγής. Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται.

Το Teysuno θα σας χορηγηθεί μαζί με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο ονομάζεται σισπλατίνη. Θα σταματήσετε να παίρνετε τη σισπλατίνη μετά από 6 κύκλους αγωγής. Η λήψη Teysuno μπορεί να συνεχιστεί αφού σταματήσετε να παίρνετε σισπλατίνη.

### Για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού που έχει εξαπλωθεί:

Τα καψάκια Teysuno λαμβάνονται συνήθως για 14 ημέρες, ακολουθούμενες από μια περίοδο ανάπαυσης 7 ημερών (κατά την οποία δεν λαμβάνονται καψάκια). Αυτή η περίοδος 21 ημερών είναι ένας κύκλος αγωγής. Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται.

Το Teysuno μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα (σισπλατίνη, οξαλιπλατίνη, ιρινοτεκάνη ή μεβεσισζουμάμπη), τα οποία εξαρτώνται από τη θεραπεία σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Teysuno από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια από το κανονικό, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Teysuno**

Μην πάρετε καθόλου τη δόση που ξεχάσατε και μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αντ' αυτού, συνεχίστε το κανονικό σας δοσολογικό πρόγραμμα και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Teysuno**

Δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη διακοπή της αγωγής με Teysuno. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε αντιπηκτικά φάρμακα ή φάρμακα κατά των σπασμών, η διακοπή του Teysuno είναι πιθανό να απαιτεί προσαρμογή της δόσης των φαρμάκων σας από το γιατρό σας.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως με όλα τα φάρμακα, έτσι και το Teysuno μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ενώ μερικά από τα συμπτώματα μπορούν εύκολα να ταυτοποιηθούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες από τους ίδιους τους ασθενείς, για την ταυτοποίηση κάποιων άλλων συμπτωμάτων είναι απαραίτητη η εξέταση αίματος. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους πιθανούς κινδύνους και οφέλη της αγωγής.



**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- **Διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα**
  - Αν αντιμετωπίζετε διάρροια περισσότερες από 4 φορές την ημέρα ή στο μέσο της νύκτας, ή αν αντιμετωπίζετε προβλήματα πόνου στο στόμα συνοδευόμενου από διάρροια, **σταματήστε να παίρνετε Teysuno και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.**
  - Εάν αντιμετωπίζετε διάρροια, αποφύγετε τροφές πλούσιες σε ίνες, τροφές με λιπαρά και καρυκεύματα.
  - Λαμβάνετε άφθονα υγρά μεταξύ των γευμάτων προκειμένου να αντικαταστήσετε τα χαμένα υγρά και να αποφύγετε την αφυδάτωση, το χαμηλό όγκο αίματος και την απώλεια ισοζυγίου αλάτων ή χημικών στο αίμα.
  - Εάν αντιμετωπίζετε ναυτία και αποβάλλετε με έμετο μια δόση φαρμάκου, φροντίστε να ενημερώσετε το γιατρό σας. Μην αντικαταστήσετε τη δόση που αποβλήθηκε με έμετο.
  - Εάν κάνετε εμετό περισσότερες από δύο φορές μέσα σε 24 ώρες, **σταματήστε να παίρνετε Teysuno και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.**
  - Προκειμένου να βοηθήσετε στην αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου:
    - Ξαπλώστε ή παίρνετε βαθιές αναπνοές, όταν αισθάνεστε ναυτία
    - Αποφύγετε τα στενά ρούχα
  
- **Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων** που μπορεί να προκαλέσει αναιμία:
  - Μπορεί να έχετε συμπτώματα όπως κρύα χέρια και πόδια, χλωμή όψη, αδιαθεσία, κούραση, δύσπνοια.
  - Αν αντιμετωπίζετε κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, προσπαθήστε να μη δουλεύετε υπερβολικά σκληρά, και να κοιμάστε και να ξεκουράζεστε αρκετά.
  
- **Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων** που μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο σοβαρών τοπικών λοιμώξεων (δηλαδή, του στόματος, των πνευμόνων, του ουροποιητικού συστήματος) ή λοιμώξεων του αίματος
  - Μπορεί να έχετε συμπτώματα όπως πυρετό, ρίγη, βήχα και πονόλαιμο.
  - Εάν έχετε πυρετό 38,5° C ή υψηλότερο, **σταματήστε να παίρνετε Teysuno και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.**
  - Προκειμένου να αποφύγετε μια λοίμωξη, μείνετε μακριά από την πολυκοσμία, κάνετε γαργάρες μετά την επιστροφή στο σπίτι, και πλύνετε τα χέρια σας πριν τα γεύματα και πριν και μετά τη χρήση της τουαλέτας.
  
- **Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων** που μπορεί να προκαλέσει αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας:
  - Εάν παρουσιαστεί αιμορραγία στο δέρμα, το στόμα (κατά την πλύση των δοντιών), τη μύτη, την αναπνευστική οδό, το στομάχι, το έντερο, κλπ., **σταματήστε να παίρνετε Teysuno και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.**
  - Για να αποφύγετε την αιμορραγία, αποφύγετε την σκληρή εργασία και τα επίπονα αθλήματα, προκειμένου να αποφύγετε τραυματισμούς και μώλωπες. Φοράτε άνετα ρούχα για να προστατεύετε το δέρμα. Βουρτσίζετε τα δόντια και φυσάτε τη μύτη σας απαλά.
  
- **Απώλεια όρεξης (ανορεξία)** που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους και αφυδάτωση
  - Ενδέχεται να αφυδατωθείτε, αν δεν τρώτε ή/και δεν πίνετε αρκετό νερό.
  - Αν αφυδατωθείτε ενδέχεται να παρουσιάσετε συμπτώματα όπως ξηροστομία, αδυναμία, ξηροδερμία, ζάλη, κράμπες.
  - Προσπαθήστε να τρώτε συχνά μικρά γεύματα. Αποφεύγετε τα λιπαρά φαγητά και τα φαγητά με έντονη οσμή. Ακόμα και αν δεν νιώθετε πεινασμένος, συνεχίστε να τρώτε όσο μπορείτε, προκειμένου να διατηρήσετε μια καλή διατροφή.
  - Εάν νιώθετε κουρασμένος και έχετε πυρετό συνοδευόμενο από απώλεια όρεξης, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.

- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**
  - ο Ενδέχεται να νιώσετε μούδιασμα, πόνο,μη φυσιολογικό αίσθημα, μυϊκή αδυναμία, ρίγη, ή δυσκολίες στην κίνηση.
- **Αδυναμία και κόπωση**, που ενδέχεται να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούμενες από άλλα φάρμακα.

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν 1 ως 10 στα 100 άτομα):**

- **Νευρικό σύστημα:** πονοκέφαλος, ζάλη, αϋπνία, αλλοιωμένη αίσθηση της γεύσης οφθαλμικά προβλήματα, αυξημένη ή ελαττωμένη δυσφορία δακρύρροιας
- **Μάτια:** οφθαλμικά προβλήματα, αυξημένη ή ελαττωμένη δυσφορία δακρύρροιας, προβλήματα όρασης, σοβαρή ασθένεια με φλύκταινες στους οφθαλμούς, διάβρωση της εξωτερικής «επιδερμίδας» του οφθαλμού (διάβρωση του κερατοειδούς).
- **Αυτιά:** προβλήματα ακοής
- **Αιμοφόρα αγγεία:** υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, θρόμβοι αίματος στο πόδι και τον πνεύμονα
- **Πνευμονικές και ρινικές οδοί:** δυσκολία στην αναπνοή, βήχας
- **Έντερο και στόμα:** ξηροστομία, έλκη σε στόμα, τραχεία και οισοφάγο, λόξιγκας, πόνος στην κοιλιά, δυσπεψία, φλεγμονή του στομάχου ή του εντέρου, διάτρηση στομάχου, λεπτού εντέρου και παχέος εντέρου
- **Συκώτι:** κίτρινα μάτια και δέρμα, μεταβολές σε δοκιμασίες αίματος που δείχνουν τη λειτουργία του συκωτιού
- **Δέρμα:** τριχόπτωση, κνησμός, εξάνθημα (ή δερματίτιδα, δερματική αντίδραση), ξηροδερμία, σύνδρομο χειρός-ποδός (πόνος, πρήξιμο και κοκκίνισμα των χεριών ή/και των ποδιών), κηλίδες αυξημένης χρώσης
- **Νεφροί:** ελαττωμένος όγκος ούρων, μεταβολές σε δοκιμασίες αίματος που δείχνουν τη λειτουργία των νεφρών, νεφρική δυσλειτουργία και ανεπάρκεια πρήξιμο σε συγκεκριμένες περιοχές και μυϊκός οστικός πόνος
- **Άλλα:** ρίγη, μείωση σωματικού βάρους, πρήξιμο σε συγκεκριμένους περιοχές και μυϊκός οστικός πόνος

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν 1 έως 10 στα 1000 άτομα)**

- **Νοητικές:** οπτική ή ακουστική αντίληψη μη υπαρκτών αντικειμένων, αλλαγή προσωπικότητας, αδυναμία παραμονής σε ηρεμία, σύγχυση, αίσθημα νευρικότητας, κατάθλιψη, σεξουαλική δυσλειτουργία
- **Νευρικό σύστημα:**, διαταραχές της φωνής, ανικανότητα άρθρωσης και κατανόησης λέξεων, πρόβλημα μνήμης, ασταθής βηματισμός, προβλήματα ισορροπίας, μονόπλευρη σωματική αδυναμία, υπνηλία, φλεγμονή των νεύρων, αλλοιωμένη όσφρηση, εγκεφαλική δυσλειτουργία, λιποθυμία, απώλεια συνείδησης, εγκεφαλικό επεισόδιο, σπασμοί
- **Μάτι:** κνησμώδη και κόκκινα μάτια, αλλεργική αντίδραση στα μάτια, βλεφαρόπτωση
- **Αυτιά:** ίλιγγος, βουλωμένα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά
- **Καρδιά:** άτακτος ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός, πόνος στο θώρακα, συλλογή πλεονάζοντος υγρού γύρω από την καρδιά, καρδιακή προσβολή, καρδιακή ανεπάρκεια
- **Αιμοφόρα αγγεία:** φλεγμονή φλέβας, έξαψη
- **Πνευμονικές και ρινικές οδοί:** ρινική καταρροή, διαταραχές φωνής, φραγμένη μύτη, ερύθημα φάρυγγα, αλλεργική ρινίτιδα
- **Έντερο και στόμα:** υγρό στην κοιλιά, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, αυξημένη έκκριση σιέλου, υπερβολικό ρέψιμο, φλεγμονή στα χείλια, γαστροεντερική διαταραχή, στοματικός πόνος, ανώμαλες συσπάσεις των μυών του οισοφάγου, απόφραξη του στομάχου και του εντέρου, στομαχικό έλκος, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, δόντια που ραγίζουν ή σπάνε εύκολα, δυσκολία στην κατάποση, διαταραχή του σιελογόνου αδένα, αιμορροΐδες
- **Δέρμα:** αποχρωματισμός δέρματος, απολέπιση δέρματος, υπερβολική τριχοφυΐα, συρρίκνωση των νυχιών, υπερβολική εφίδρωση

- **Γενικά:** γενική επιδείνωση της κατάστασης, αύξηση του βάρους, ερύθημα και πρήξιμο στο σημείο τοποθέτησης της ένεσης, καρκινικός πόνος και αιμορραγία, πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια
- **Αλλαγές στις δοκιμασίες αίματος:** υψηλή τιμή σακχάρου του αίματος, υψηλά επίπεδα λιπιδίων του αίματος, αλλαγές στο χρόνο πήξεως του αίματος, υψηλές τιμές του αριθμού αιμοκυττάρων, χαμηλά ή υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης
- **Άλλα:** συχνοουρία, αιματοουρία, πόνος στην πλάτη, πόνος στον αυχένα, πόνος στο στήθος, σύσφιξη των μυών ή κράμπα, πρήξιμο των αρθρώσεων, δυσφορία άκρου, μυϊκή αδυναμία, φλεγμονή και πόνος αρθρίτιδας

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν 1 έως 10 στα 10.000 άτομα) και πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν λιγότερο από 1 στα 10.000 άτομα)**

- οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- παγκρεατική λοίμωξη
- μυϊκή διάσπαση
- απώλεια όσφρησης
- φωτοαλλεργία
- εκτεταμένη πήξη του αίματος και αιμορραγία
- νόσος που επηρεάζει τη λευκή ουσία του εγκεφάλου
- σοβαρή ασθένεια με δημιουργία φλυκταινών στο δέρμα, το στόμα και τα γεννητικά όργανα
- υποτροπή (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης της ηπατίτιδας Β, σε περίπτωση που είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια λοίμωξη του ήπατος)

Εάν αντιμετωπίσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

**Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, σταματήστε να παίρνετε Teysuno και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.**

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Teysuno**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Teysuno μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και την ετικέτα μετά το ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται .
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

## Τι περιέχει το Teysuno

- Οι δραστικές ουσίες είναι η τεγαφούρη, η γιμερακίλη και η στερακίλη. Κάθε σκληρό καψάκι περιέχει 20 mg τεγαφούρης, 5,8 mg γιμερακίλης, και 15,8 mg στερακίλης (ως καλιούχο άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Περιεχόμενο καψακίου: μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο  
Περιβλήματα καψακίων: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), λαουρυλοθειικό νάτριο, τάλκης  
Μελάνι: ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Ινδικοκαρμίνη (E132), κεριό καρναούμπα, λευκασμένο σέλακ, μονοελαϊκός εστέρας της γλυκερίνης.

## Εμφάνιση του Teysuno και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια έχουν λευκό σώμα και λευκό κάλυμμα που φέρει την επισήμανση «TC442» σε γκριζό χρώμα. Παρέχονται σε κυψέλες που περιέχουν 14 καψάκια η κάθε μία.

Κάθε κουτί περιέχει 42 καψάκια ή 84 καψάκια.

## Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

## Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### 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](mailto:RO.OfficeRomania@nordicpharma.com)  
[m](#)

### 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/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00  
info@nordicpharma.com

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

AMRING FARMA SRL,  
Tel. : +40 31 620 1204  
[RO.OfficeRomania@nordicpharma.com](mailto:RO.OfficeRomania@nordicpharma.com)

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AMRING FARMA SRL,  
Tel. : +40 31 620 1204  
[RO.OfficeRomania@nordicpharma.com](mailto:RO.OfficeRomania@nordicpharma.com)

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> .