

## **ANEXO I**

### **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

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

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 15 mg de tegafur, 4,35 mg de gimeracilo y 11,8 mg de oteracilo (en forma de monopotasio).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 70,2 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura (cápsula).

Cápsulas con cuerpo opaco blanco y tapa opaca marrón con la inscripción “TC448” en gris.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Teysuno está indicado en adultos para el tratamiento de cáncer de estómago avanzado cuando se administra en combinación con cisplatino (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

Teysuno sólo debe ser recetado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes de cáncer con medicamentos antineoplásicos.

#### Posología

La dosis habitual recomendada de Teysuno administrado en combinación con cisplatino es de 25 mg/m<sup>2</sup> (expresada en contenido de tegafur) dos veces al día, por la mañana y por la noche, durante 21 días consecutivos, seguidos de un descanso de 7 días (1 ciclo de tratamiento). Este ciclo de tratamiento se repetirá cada cuatro semanas.

En la tabla 1 se ofrecen las dosis habituales y reducidas de Teysuno y cisplatino y, en la tabla 2, los cálculos en función del área de la superficie corporal (ASC) para la dosis de Teysuno administrado en combinación con cisplatino. Si el peso de un paciente aumenta o disminuye en un 10% o más respecto al peso utilizado para el cálculo anterior de la ASC y el cambio no está claramente relacionado con la retención de líquidos, hay que volver a realizar el cálculo de la ASC y ajustar la dosis de Teysuno en consecuencia.

La dosis recomendada de cisplatino en esta farmacoterapia es de 75 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa cada 4 semanas. Después de 6 ciclos se debe abandonar el tratamiento con cisplatino sin interrumpir el de Teysuno. Si se abandona el cisplatino antes de 6 ciclos, el tratamiento con Teysuno en monoterapia se puede reanudar cuando se cumplan los criterios para reiniciarlo.

Se debe establecer un estrecho seguimiento de los pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino y se deben llevar a cabo con regularidad pruebas de laboratorio hematólogicas, de actividad hepática y renal y de electrolitos plasmáticos. El tratamiento se interrumpirá si se observa una progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable.

Consulte el tratamiento previo para la hiperhidratación en la ficha técnica del cisplatino (FT).

A los pacientes ambulatorios se les debe proporcionar recetas de antieméticos y antidiarreicos.

### Dosis de Teysuno

Tabla 1: dosis habitual y reducciones de dosis contempladas para Teysuno y/o cisplatino.

Medicamento	Dosis habitual		Reducción de dosis 1(mg/ m <sup>2</sup> )		Reducción de dosis 2(mg/ m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
y/o					
cisplatino	75	→	60	→	45

<sup>a</sup>Expresada en contenido de tegafur.

### Cálculo de la dosis de Teysuno

Tabla 2: cálculo de la dosis habitual y las dosis reducidas en función del área de la superficie corporal (m<sup>2</sup>).

Dosis de Teysuno	Cada dosis en mg (cada toma) <sup>a</sup>	Dosis diaria total (mg)	Número de cápsulas en cada toma (2 tomas/día)	
			Cápsula de 15 mg <sup>a</sup> (marrón/blanca)	Cápsula de 20 mg <sup>a</sup> (blanca)
<b>Dosis habitual<sup>a</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>				
ASC ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
ASC = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
ASC = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
ASC = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ASC = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ASC = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Primera reducción de dosis<sup>a</sup>: hasta 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
ASC ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ASC = 1,88 - 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ASC = 1,63 - 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ASC = 1,30 - 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
<b>Segunda reducción de dosis<sup>a</sup>: hasta 15 mg/m<sup>2</sup></b>				
ASC ≥ 2,17 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ASC = 1,67 - 2,16 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
ASC = 1,30 - 1,66 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	15	30	1	0

Calcule la ASC con 2 decimales.  
<sup>a</sup>Expresada en contenido de tegafur.

## Ajustes durante el tratamiento

### *General*

La toxicidad debida a la administración de Teysuno debe afrontarse mediante un tratamiento sintomático, una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento. Se debe informar a los pacientes tratados con Teysuno sobre los riesgos y enseñarles a ponerse inmediatamente en contacto con su médico en caso de existir toxicidad moderada o grave.

Las dosis omitidas por toxicidad no se sustituyen; si un paciente vomita después de tomar una dosis, tampoco se deberá sustituir esta dosis.

Una vez reducida la dosis de Teysuno, no se deberá aumentar de nuevo.

### *Criterios de modificación de la dosis de Teysuno*

Las modificaciones de dosis debidas a toxicidad deben realizarse conforme a las tablas 1, 3, 4, y 5. Como máximo se pueden aplicar dos reducciones de dosis consecutivas para cada medicamento, tal y como se muestra en la tabla 1. Cada reducción de dosis equivale aproximadamente a una reducción del 20-25%. Consulte la tabla 2 para saber el número exacto de cápsulas de Teysuno que se deben administrar en cada nivel de dosis. Para consultar los criterios mínimos para reanudar el tratamiento con Teysuno, ver tabla 6.

Las modificaciones de la dosis de Teysuno debidas a toxicidad, cuando se utiliza en combinación con cisplatino, se pueden realizar en dos momentos.

### *Durante uno de los ciclos de 4 semanas*

Teysuno solo debe administrarse entre los días 1 y 21 de cada ciclo, es decir, no debe administrarse entre los días 22 y 28 de un ciclo. Las dosis no administradas debido a la toxicidad del medicamento durante un ciclo no deben sustituirse.

Durante un ciclo de tratamiento, el ajuste de la dosis debe realizarse para cada uno de los medicamentos que se crea que causan la toxicidad, si esta distinción es posible. Si se estima que ambos medicamentos causan la toxicidad o no es posible distinguirlos, se debe reducir la dosis de ambos de acuerdo con la tabla de reducción de dosis recomendada.

### *Al comienzo de los ciclos de tratamiento siguientes*

Si está indicada una suspensión del tratamiento de Teysuno o cisplatino, se deberá suspender la administración de ambos medicamentos hasta que se cumplan los requisitos de reanudación de los dos, a no ser que uno de ellos se haya interrumpido permanentemente.

*Modificación de la dosis de Teysuno debida a reacciones adversas en general, excepto para toxicidad hematológica o renal*

Tabla 3: tabla de modificación de la dosis de Teysuno debida a reacciones adversas en general, excepto para la toxicidad hematológica o renal

<b>Grados de toxicidad<sup>a</sup></b>	<b>Cambios en las dosis de Teysuno dentro de un ciclo de 21 días</b>	<b>Ajuste de dosis de Teysuno para el ciclo siguiente</b>
<b>Grado 1</b>		
Cualquier acontecimiento	Mantener el nivel de dosis del tratamiento	Ninguno
<b>Grado 2<sup>b,c</sup></b>		
Cualquier acontecimiento	Suspender el tratamiento hasta reducirlo a grado 0 o 1	Ninguno
<b>Grado 3 o más alto</b>		
Primer acontecimiento	Suspender el tratamiento hasta reducirlo a grado 0 o 1	Reducir el tratamiento en un nivel de dosis
Segundo acontecimiento	Suspender el tratamiento hasta reducirlo a grado 0 o 1	Reducir el tratamiento en un nivel de dosis
Tercer acontecimiento	Interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento
<sup>a</sup> De acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para la Evaluación de las Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación del Tratamiento Oncológico del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU., versión 3.0. <sup>b</sup> Para las náuseas o vómitos de grado 2, debe mejorarse el tratamiento antiemético antes que suspender el tratamiento de Teysuno. <sup>c</sup> A criterio del médico responsable del tratamiento, los pacientes pueden continuar con el tratamiento sin reducción o interrupción en el caso de las reacciones adversas (independientemente del grado) que se considere que no van a llegar a ser graves ni van a amenazar la vida del paciente (p. ej. alopecia, cambios en la actividad sexual o xerodermia).		

*Modificación de la dosis debida a toxicidad renal*

Antes de comenzar cualquier ciclo del tratamiento en el Día 1, se debe determinar el aclaramiento de creatinina (AC).

Tabla 4: modificación de la dosis de Teysuno y cisplatino en función de los valores de aclaramiento de creatinina al inicio de un ciclo de tratamiento

<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<b>Modificación de la dosis de Teysuno al inicio de un ciclo de tratamiento</b>	<b>Modificación de la dosis de cisplatino al inicio de un ciclo de tratamiento</b>
≥50 ml/min	Ninguna modificación	Ninguna modificación
30 a 49 ml/min	Reducir el tratamiento en un nivel de dosis	Reducir el tratamiento de cisplatino en un 50% respecto a la dosis anterior
<30 ml/min <sup>a</sup>	Suspender el tratamiento hasta que se cumpla el criterio de reanudación (≥30 ml/min) y reducir el tratamiento siguiente en un nivel de dosis	Suspender el tratamiento de cisplatino hasta que se cumpla el criterio de reanudación (≥30 ml/min) y reducir el tratamiento siguiente en un 50% respecto a la dosis anterior
<sup>a</sup> No se recomienda el tratamiento para pacientes con CrCl <30 ml/min a no ser que los beneficios del tratamiento con Teysuno superen claramente a los riesgos. Véase " <u>Modificación de la dosis para poblaciones especiales / Insuficiencia renal</u> " como guía.		

## Modificación de la dosis debida a toxicidad hematológica

Tabla 5: niveles de toxicidad hematológica en los que se debe suspender el tratamiento de Teysuno

Unidades	Neutrófilos	Plaquetas	Hemoglobina	Modificación de la dosis de Teysuno
UI	$<0,5 \cdot 10^9/l$	$<25 \cdot 10^9/l$	4,0 mmol/l	Suspender el tratamiento hasta que se cumpla el criterio de reanudación (ver tabla 6) y reducir el tratamiento siguiente en un nivel de dosis

## Criterios de reanudación del tratamiento de Teysuno

Tabla 6: criterios mínimos para reanudar el tratamiento de Teysuno tras una suspensión debida a su toxicidad

No hematológicos	Hematológicos
Valor de referencia o grado 1	Recuento de plaquetas $\geq 100 \cdot 10^9/l$
Aclaramiento de creatinina $\geq 30$ ml/min <sup>a</sup>	Neutrófilos $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$
	Hemoglobina $\geq 6,2$ mmol/l
Se debe calcular el AC al comienzo de cada ciclo antes del inicio del tratamiento con Teysuno el Día 1.	
<sup>a</sup> No se recomienda el tratamiento para pacientes con CrCl $< 30$ ml/min a no ser que los beneficios del tratamiento con Teysuno superen claramente a los riesgos. Véase " <u>Modificación de la dosis para poblaciones especiales / Insuficiencia renal</u> " como guía.	

## Modificación de la dosis para poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

- Insuficiencia renal leve (AC = 51- 80 ml/min)

No es necesario ajustar la dosis habitual en pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 5.2).

- Insuficiencia renal moderada (AC = 30-50 ml/min)

La dosis habitual recomendada en los pacientes con insuficiencia renal moderada es de 20 mg/m<sup>2</sup> (expresada en contenido de tegafur) dos veces al día (ver secciones 4.8 y 5.2).

- Insuficiencia renal grave (AC < 30 ml/min)

Aunque en pacientes con insuficiencia renal grave a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> una vez al día se espera una exposición diaria a 5-FU bastante similar a la de los pacientes con función renal normal a dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (ver sección 5.2), no se recomienda la administración de Teysuno, debido a la posibilidad de una incidencia mayor de efectos adversos del tipo trastornos de la sangre y del sistema linfático, a menos que los beneficios claramente superen a los riesgos (ver secciones 4.4 y 4.8).

No existen datos disponibles sobre la administración de Teysuno en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que requieren diálisis (ver sección 4.3).

### *Pacientes de edad avanzada*

No se sugiere ajustar la dosis habitual para los pacientes  $\geq 70$  años (ver sección 4.8).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis habitual en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

### *Etnia*

No es necesario ajustar la dosis habitual en pacientes de etnia asiática (ver sección 5.2).

### Poblaciones pediátricas

No se ha reconocido la seguridad y eficacia de Teysuno en niños ni adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, Teysuno no debe administrarse a niños o adolescentes menores de 18 años.

### Forma de administración

Las cápsulas de Teysuno deben tragarse con agua al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos (tegafur, gimeracilo y oteracilo) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de reacciones inesperadas y graves en respuesta al tratamiento con fluoropirimidina.
- Deficiencia completa conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia.
- Mielosupresión grave (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia grave; ver tabla 5).
- Pacientes con enfermedad renal en fase terminal que requieren diálisis.
- Administración conjunta de otras fluoropirimidinas con Teysuno.
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (ver secciones 4.4 y 4.5 para interacción medicamentosa).
- Para conocer las contraindicaciones del cisplatino, consulte la ficha técnica del cisplatino.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Entre los efectos tóxicos que limitan la dosis, se incluyen **la diarrea y la deshidratación**. La mayoría de los efectos adversos son reversibles y se pueden tratar sintomáticamente, reduciendo o interrumpiendo la dosis.

##### Mielosupresión

Se ha notificado mielosupresión asociada al tratamiento, principalmente neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia y pancitopenia, en pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino. Se debe vigilar a los pacientes con un número bajo de leucocitos para evitar infecciones o riesgo de otras complicaciones asociadas a la neutropenia y se les debe tratar como esté indicado (p. ej. con antibióticos, factores estimuladores de colonias de granulocitos [G-CSF]). Se debe supervisar a los pacientes con un bajo número de plaquetas, ya que tienen un mayor riesgo de padecer hemorragias. La dosis se debe modificar como se recomienda en la sección 4.2.

##### Reactivación de la hepatitis B

La administración de Teysuno a portadores del virus de la hepatitis B, a pacientes que hayan dado negativo en antígenos HBc y positivo en anticuerpos anti-HBc o a pacientes que hayan dado negativo en antígenos HBs y positivo en anticuerpos anti-HBs puede causar una reactivación de la hepatitis B.

Los pacientes deben someterse a una prueba para determinar si están infectados por el VHB antes de iniciar el tratamiento con Teysuno. Se debe consultar con expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva en hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de infección por el VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con Teysuno deben someterse a un control estricto por si presentan signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento y es recomendable que se sometan a un control de seguimiento con pruebas de la función hepática o marcadores víricos.

##### Diarrea

Se debe establecer un seguimiento riguroso a los pacientes con diarrea y reponer los líquidos y electrolitos en caso de deshidratación. Se debe administrar tratamiento profiláctico para la diarrea según esté indicado. En cuanto comience la diarrea, se debe comenzar un tratamiento de referencia con antidiarreicos (p. ej. loperamida) y líquidos y electrolitos por vía intravenosa. El ajuste o la suspensión de la dosis se aplicará a partir de un acontecimiento de grado 2 o mayor, si los síntomas persisten a pesar del tratamiento adecuado.

##### Deshidratación

La deshidratación y cualquier desequilibrio electrolítico asociado debe evitarse o corregirse desde el primer momento. Se debe establecer un estrecho seguimiento a los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y obstrucción gastrointestinal, para detectar cualquier signo de deshidratación. La deshidratación deberá tratarse de manera contundente con rehidratación y otras medidas pertinentes. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), se deberá suspender el tratamiento de inmediato y corregir la deshidratación. El tratamiento no se debe reanudar hasta que no se corrija o controle de manera correcta la deshidratación y sus causas. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (ver sección 4.2).

##### Toxicidad renal

El tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino puede conllevar un fugaz descenso de la tasa de filtración glomerular causado fundamentalmente por factores prerrenales (p. ej.: deshidratación, desequilibrio electrolítico, etc). En pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino se han notificado reacciones adversas de grado 3 o mayor, como un aumento de la creatinina plasmática,



un descenso del aclaramiento de creatinina, nefropatía tóxica e insuficiencia renal aguda (ver sección 4.8). Se debe llevar un estrecho control de los parámetros renales para detectar a tiempo cualquier cambio en la actividad renal (p. ej. creatinina plasmática, AC). Si se observa un deterioro de la tasa de filtración glomerular, se debe ajustar la dosis de Teysuno o cisplatino de acuerdo con la tabla 4 y tomar las medidas complementarias pertinentes (ver sección 4.2).

La deshidratación y la diarrea pueden aumentar el riesgo de toxicidad renal del cisplatino. Se debe aplicar hiperhidratación (diuresis forzada) conforme a las pautas de la ficha técnica del cisplatino, para reducir el riesgo de toxicidad renal asociado con el tratamiento con cisplatino.

El gimeracilo aumenta la exposición al 5-fluorouracilo (5-FU) al inhibir la DPD, la principal enzima en el metabolismo del 5-FU. El gimeracilo se aclara principalmente a través de los riñones (ver sección 5.2); así, en pacientes con insuficiencia renal, el aclaramiento renal del gimeracilo será menor y, por tanto, la exposición al 5-FU será más larga. Es de esperar que la toxicidad relacionada con el tratamiento aumente a medida que lo haga la exposición al 5-FU (ver sección 5.2).

### Insuficiencia renal grave

No se recomienda el tratamiento con Teysuno en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la posibilidad de una incidencia mayor de efectos adversos de la sangre y del sistema linfático y a la posibilidad de una exposición inesperada más alta a 5-FU como resultado de fluctuaciones de la función renal en estos pacientes, a menos que el beneficio supere claramente a los riesgos (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

### Toxicidad ocular

Los trastornos oculares más comunes relacionados con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino entre los pacientes de los estudios de Europa y Estados Unidos (UE/EE.UU.) fueron los trastornos lacrimales (8,8%), como epífora, xeroftalmia y dacriostenosis adquirida (ver sección 4.8).

La mayoría de reacciones oculares mejorarán o se resolverán con la suspensión de los medicamentos y con el tratamiento adecuado (instilación de lágrimas artificiales, colirio antibiótico, implante de tubos de vidrio o silicona en los puntos o los canaliculos lagrimales, o el uso de gafas en lugar de lentillas). Debe hacerse todo lo posible para garantizar la detección precoz de las reacciones oculares, como por ejemplo una consulta oftalmológica precoz en el caso de que algún síntoma persista o reduzca la visión, como el lagrimeo o los síntomas corneales.

Consulte la ficha técnica del cisplatino en relación con los trastornos observados con el tratamiento con cisplatino.

### Anticoagulantes cumarínicos

Se debe llevar a cabo un estrecho seguimiento de la respuesta anticoagulante (Cociente Internacional Normalizado para el tiempo de protrombina [CIN] o el tiempo de protrombina [TP]) de los pacientes a los que se les administran anticoagulantes cumarínicos orales (ver sección 4.5). En los ensayos clínicos, el uso de anticoagulantes cumarínicos en pacientes tratados con Teysuno se ha asociado a un CIN alto y a hemorragia digestiva, diátesis hemorrágica, hematuria y anemia.

### Brivudina.

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con Teysuno. Se han reportado casos mortales después de la interacción con capecitabina. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con Teysuno. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de Teysuno (ver secciones 4.3 y 4.5).

En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con Teysuno, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de Teysuno. Se recomienda

acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

### Inductores de la DPD

Si se administrara un inductor de la DPD al mismo tiempo que Teysuno, puede que la exposición del 5-FU no llegara a su nivel de eficacia. Sin embargo no se puede evaluar la interacción entre un inductor de la DPD y Teysuno dado que actualmente no se conocen inductores de la DPD.

### **Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD):**

La actividad de la DPD **determina** la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de aumentar la dosis.

### Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con Teysuno (ver sección 4.3).

### Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo un control estricto.

### Pruebas para la deficiencia de DPD

Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento con Teysuno, a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

### Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen *DPYD* antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.

Hay cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A [también conocida como DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen *DPYD* (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen *DPYD* (como las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen *DPYD* en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen *DPYD* en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de origen africano(-americano) o asiático.

#### Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre  $\geq 16$  ng/ml y  $< 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre  $\geq 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

#### Inestabilidad de microsatélites (IM)

Teysuno no se ha estudiado en pacientes de cáncer de estómago con IM. La asociación entre la sensibilidad al 5-FU y la IM en pacientes con cáncer de estómago no es clara y se desconoce la asociación entre Teysuno y la IM en el cáncer de estómago.

#### Hipoabsorción/intolerancia a la glucosa/galactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Otras fluoropirimidinas orales

No se dispone de ensayos clínicos que comparen Teysuno con otros compuestos orales de 5-FU. Por lo tanto, Teysuno no puede utilizarse como sustituto de otro medicamento oral de 5-FU.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción en pacientes adultos ni pediátricos.

#### Brivudina

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropirimidinas (p.e. capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por la brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente mortal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con Teysuno (ver secciones 4.3 y 4.4). Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con Teysuno. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de Teysuno.

#### Otras fluoropirimidinas

La administración conjunta de otras fluoropirimidinas tales como la capecitabina, 5-FU, tegafur o flucitosina puede ocasionar una toxicidad añadida y está contraindicada. Se recomienda un periodo de

lavado mínimo de 7 días entre la administración de Teysuno y otras fluoropirimidinas. Si se ha de administrar Teysuno después de otro medicamento fluoropirimidínico, ha de respetarse el periodo de lavado descrito en la ficha técnica de dicho medicamento.

#### Inhibidores de la CYP2D6

Dado que CYP2A6 es la principal enzima responsable de la conversión del tegafur en 5-FU, se debe evitar la administración conjunta de Teysuno y un inhibidor conocido de la CYP2A6, ya que podría disminuir la eficacia de Teysuno (ver sección 5.2).

#### Folinato/ácido folínico

No existen datos acerca del uso simultáneo de ácido folínico con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino. No obstante los metabolitos del folinato/ácido folínico forman una estructura terciaria con la timidilato sintasa y el monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), que puede aumentar la citotoxicidad del 5-FU. Se recomienda precaución ya que se sabe que el ácido folínico aumenta la actividad del 5-FU.

#### Nitroimidazoles, como el metronidazol o el misonidazol

No existen datos acerca del uso simultáneo de nitroimidazoles con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino. No obstante, los nitroimidazoles pueden reducir el aclaramiento del 5-FU, y de esta manera aumentar los niveles plasmáticos de 5-FU. Se recomienda precaución ya que su administración simultánea puede aumentar la toxicidad de Teysuno.

#### Metotrexato

No existen datos acerca del uso simultáneo de metotrexato con Teysuno en combinación con cisplatino. Sin embargo, la forma poliglutamilada del metotrexato inhibe la timidilato sintasa y la dihidrofolato reductasa, lo que puede aumentar la citotoxicidad del 5-FU. Se recomienda precaución ya que su administración simultánea puede aumentar la toxicidad de Teysuno.

#### Clozapina

No existen datos acerca del uso simultáneo de clozapina con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino. Sin embargo y debido a posibles efectos farmacodinámicos aditivos (mielotoxicidad), se recomienda precaución ya que la administración conjunta puede aumentar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de Teysuno.

#### Cimetidina

No existen datos acerca del uso simultáneo de cimetidina con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino. No obstante, su administración conjunta puede reducir el aclaramiento, lo que haría aumentar los niveles plasmáticos de 5-FU. Se recomienda precaución ya que su administración simultánea puede aumentar la toxicidad de Teysuno.

#### Anticoagulantes cumarínicos

Teysuno aumentó la actividad de un anticoagulante cumarínico. Se recomienda precaución ya que la administración simultánea de Teysuno y un anticoagulante cumarínico puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 4.4).

#### Fenitoína

Las fluoropirimidinas pueden aumentar la concentración plasmática de fenitoína si se administra de manera simultánea con fenitoína, lo que provocaría la toxicidad de la fenitoína. Se recomienda un seguimiento frecuente de los niveles plasmáticos de fenitoína si se administra junto con Teysuno. Si

está indicado, la dosis de fenitoína se debe ajustar conforme a la ficha técnica de la fenitoína. Se deben tomar las medidas adecuadas si se manifiesta toxicidad debida a la fenitoína.

### Otros

Sobre la base de datos no clínicos, el alopurinol podría reducir la actividad antitumoral debido a la inhibición de la fosforilación del 5-FU. Por lo tanto, se debe evitar la administración conjunta de Teysuno y alopurinol.

### Alimentos

La administración de Teysuno con una comida redujo la exposición al oteracilo y al gimeracilo, con un efecto más pronunciado en el caso del oteracilo que del gimeracilo (ver sección 5.2). Teysuno debe tomarse con agua, al menos una hora antes o una hora después de las comidas (ver sección 4.2).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con este medicamento.

Todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben adoptar medidas anticonceptivas durante todo el tratamiento y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento con Teysuno.

### Embarazo

Teysuno está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3). Se han notificado algunos casos de anomalías fetales. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Igual que con otras fluoropirimidinas, la administración de Teysuno provocó embriofetalidad y teratogenicidad en animales (ver sección 5.3). Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Teysuno, se debe interrumpir el tratamiento y explicarle el riesgo potencial para el feto. Se debe considerar la posibilidad del consejo genético.

### Lactancia

Teysuno está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si Teysuno o sus metabolitos se excretan en la leche humana. En los datos toxicológicos y farmacodinámicos en animales se ha observado la excreción de Teysuno o sus metabolitos en la leche (si desea más detalles, consulte la sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo para el recién nacido/lactante. Se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con Teysuno.

### Fertilidad

No se disponen datos sobre el efecto de Teysuno en combinación con cisplatino en la fertilidad humana. Estudios no clínicos han revelado que Teysuno no parece afectar a la fertilidad de los machos o hembras de rata (ver sección 5.3).

Consulte la ficha técnica del cisplatino para conocer los efectos del cisplatino sobre la fertilidad, el embarazo y la lactancia.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Teysuno influye moderadamente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que el cansancio, el mareo, la visión borrosa y las náuseas son reacciones adversas comunes de Teysuno en combinación con cisplatino.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La totalidad del perfil de seguridad de Teysuno en combinación con cisplatino se basa en los datos de un estudio clínico de 593 pacientes con cáncer de estómago avanzado que siguieron este tratamiento. Por otra parte, se dispone de experiencia de farmacovigilancia en más de 866.000 pacientes asiáticos (japoneses en su mayoría).

Entre 593 pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino, los efectos adversos graves más comunes (grado 3 o mayor, con una frecuencia de un 10% como mínimo) fueron neutropenia, anemia y cansancio.

##### Tabla de reacciones adversas

A continuación se utilizan los siguientes encabezamientos para clasificar las reacciones adversas según su frecuencia: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ , a  $1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las frecuencias de las reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes provienen de los 593 pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino en ensayos clínicos. Las frecuencias de las reacciones adversas raras y muy raras relevantes desde el punto de vista médico provienen de la experiencia de farmacovigilancia de 866.000 pacientes asiáticos (en su mayoría japoneses) que siguieron un tratamiento basado en Teysuno. Cada término se presenta únicamente en su categoría más común.

Tabla 7: Reacciones adversas notificadas en orden decreciente de gravedad en cada grupo de frecuencias

Grupos sistémicos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros/Muy raros
Infecciones e infestaciones			Septicemia, septicemia neutropénica, neumonía, infección, choque septicémico, nasofaringitis, herpes oral, infección de las vías respiratorias altas, faringitis, rinitis, bacteriemia, candidiasis, forúnculo, paroniquia, pielonefritis aguda, infección de las vías respiratorias bajas, infección dental, infección urinaria	Reactivación de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Hemorragia tumoral, dolor asociado al cáncer	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia	Linfopenia, neutropenia febril	Pancitopenia, aumento del tiempo de protrombina, descenso del tiempo de protrombina, aumento del cociente internacional normalizado, granulocitosis, eosinofilia, hipoprotrombinemia, leucocitosis, linfocitosis, descenso del número de monocitos, aumento del número de monocitos, trombocitemia	Coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hemorragia adrenal	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación, hiponatremia, hipopotasiemia, hipomagnesiemia, hipocalcemia, hypoalbuminemia, hiperpotasiemia	Aumento de la concentración plasmática de fosfatasa alcalina, descenso de la concentración plasmática de lactato deshidrogenasa, hipofosfatemia, hiperglucemia, hipermagnesiemia, hipoproteinemia, gota, hiperglobulinemia, hiperlipidemia, descenso de la ingesta oral	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Inquietud, confusión, trastornos de la personalidad, ansiedad, depresión, alucinaciones, descenso de la libido, inhibición sexual	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	Mareos, cefalalgia, disgeusia	Accidente cerebrovascular, síncope, afasia, ataxia, infarto cerebelar, trastornos cerebrovasculares, convulsiones, accidente isquémico, hemiparesia, pérdida de consciencia, neuritis acústica, ageusia, trastornos del equilibrio, sensación de quemazón, hormigueo, problemas de memoria, encefalopatía metabólica, parosmia, somnolencia, temblor	Leucoencefalopatía, anosmia
Trastornos oculares		Trastornos visuales, trastornos lacrimales, trastornos oculares, conjuntivitis, Trastorno corneal <sup>b</sup>	Eritema de los párpados, alergia ocular, ptosis	

<b>Grupos sistémicos<sup>a</sup></b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raros/Muy raros</b>
Trastornos del oído y del laberinto		Hipoacusia, sordera	Vértigo, taponamiento, molestias en el oído	
Trastornos cardíacos			Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, infarto agudo de miocardio, fibrilación cardíaca, taquicardia, palpitaciones	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda, hipertensión, hipotensión	rubefacción, choque hipovolémico, trombosis de las arterias de las extremidades, trombosis de la arteria ilíaca, flebitis, sofoco, hipotensión ortostática, tromboflebitis, hematoma, hiperemia, trombosis de la vena pélvica, flebitis superficial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, epistaxis, hipo, tos	Embolia pulmonar, disfonía, dolor faringolaríngeo, tos productiva, rinorrea, disnea de esfuerzo, congestión nasal, eritema faríngeo, hemorragia de las vías respiratorias, rinitis alérgica	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento	Dolor abdominal, estomatitis, inflamación gastrointestinal, hemorragia digestiva, disfagia, molestias abdominales, dispepsia, flatulencia, xerostomia	Ascitis, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, esofagitis, infección gastrointestinal, íleo, edema labial, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, hipersecreción salivar, arcadas, aerofagia, rectorragia, queilitis, eructos, úlcera gástrica, trastorno gastrointestinal, glosodinia, espasmo esofágico, dolor oral, gastritis por reflujo, fibrosis retroperitoneal, alteraciones de las glándulas salivales, fragilidad dental	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia, aumento de la actividad de la alanina aminotransferasa y disminución de la de la aspartato aminotransferasa	Aumento de la $\gamma$ -glutamyltransferasa, resultados anormales de las pruebas de actividad hepática	Insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperpigmentación cutánea, exantema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, xerodermia, alopecia, prurito	Hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, exantema exfoliativo, trastornos de la pigmentación, decoloración cutánea, dermatitis alérgica, ampolla de sangre, hipertrichosis, aumento de la tendencia a la equimosis, onicotrofia, eritema migratorio necrolítico, sudores nocturnos, púrpura, exfoliación cutánea, reacción cutánea	Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica, reacciones fotosensibles, trastornos ungueales
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor osteomuscular	Dolor en las extremidades, espasmos, artralgia, debilidad muscular, dorsalgia, dolor de cuello, ostealgia, hinchazón de las articulaciones, molestias en las extremidades, rigidez muscular	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal, aumento de la creatinina plasmática, descenso de la tasa de filtración glomerular, aumento de la urea plasmática	Nefropatía tóxica, insuficiencia renal, descenso de la creatinina plasmática, polaquiuria, aumento de la creatininapasmática, hematuria, oligouria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Mastodinia, impotencia, telodinia	



Grupos sistémicos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros/Muy raros
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio, astenia	Adelgazamiento, fiebre, inflamación de las mucosas, edema periférico, escalofríos	Dolor, edema, malestar general, fallo multiorgánico, reacción en el lugar de la inyección, dolor torácico, edema facial, molestias en el pecho, saciedad precoz, sensación de frío, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, decaimiento, aumento de peso	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Contusión, error en la medicación	
<p><sup>a</sup>Se han colocado de diferente manera las reacciones adversas del grupo SOC (del inglés "System Organ Class", clasificación por grupos y sistemas) para asignarlas al grupo SOC clínicamente relevante en relación con el órgano de referencia.</p> <p>Ciertos términos preferidos de MedDRA que se consideraron clínicamente similares se han agrupado bajo un único término.</p> <p><sup>b</sup> Incluyendo defecto epitelial corneal, erosión corneal, lesión corneal, opacidad corneal, perforación corneal, queratitis, queratitis punteada, queratitis ulcerativa, deficiencia de células madre en la zona limbar, reducción de la agudeza visual, alteración visual y visión borrosa.</p>				

#### Otros estudios clínicos con Teysuno en combinación con cisplatino

A pesar de que los estudios de Teysuno en combinación con cisplatino que se llevaron a cabo en Japón utilizaron dosis y pautas posológicas diferentes al tratamiento referido en esta ficha técnica, el perfil de seguridad de todos estos estudios resultó similar y las toxicidades más frecuentes fueron de tipo hematológico y gastrointestinal, junto con cansancio y anorexia.

#### Experiencia de farmacovigilancia en los pacientes de cáncer de estómago

El perfil de seguridad de Teysuno del estudio de farmacovigilancia realizado en Japón con 4.177 pacientes de cáncer de estómago avanzado tratados con Teysuno resultó fundamentalmente similar a lo observado con este tratamiento en los estudios de registro japonés (p. ej. las toxicidades más importantes fueron la leucocitopenia, la anorexia y las náuseas y los vómitos).

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Toxicidad ocular

Los términos relativos a la toxicidad ocular se han combinado de la siguiente manera. La única reacción adversa de grado 3 o mayor fue la reducción de la agudeza visual.

- Los trastornos visuales incluyen reacciones adversas como visión borrosa, diplopía, reducción de la agudeza visual y ceguera.
- Los trastornos lacrimales incluyen reacciones adversas de aumento del lagrimeo, xeroftalmia y dacriostenosis adquirida.
- Los trastornos oculares incluyen reacciones adversas de prurito ocular, hiperemia ocular, irritación ocular, trastorno ocular y sensación de cuerpos extraños en los ojos.

## Neuropatía

Se ha observado neuropatía central y periférica en pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino. El término neuropatía periférica incluye las siguientes reacciones adversas notificadas: neuropatía sensorial periférica, parestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, polineuropatía, neurotoxicidad y disestesia.

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

La comparación de la seguridad entre 71 pacientes de 70 años o mayores (pacientes de edad avanzada) y 450 pacientes menores de 70 años tratados con Teysuno en combinación con cisplatino en el estudio FLAGS mostró una mayor incidencia entre los pacientes de 70 años o mayores de las reacciones adversas de grado 3 o mayor (62% frente a 52%), de todas las reacciones adversas graves (30% frente a 19%) y de la tasa de abandono prematuro a causa de las reacciones adversas tanto de Teysuno como del cisplatino (21% frente a 12%) fueron más elevadas en pacientes mayores de 70 años. Un análisis farmacocinético de la población demostró que la exposición al 5-FU tiende a aumentar con la edad, a pesar de que este aumento entra dentro del intervalo de la variabilidad individual. Estos cambios con la edad se relacionaron con los cambios en el funcionamiento renal medido en función del aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2).

## Sexo

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre hombres (N=382) y mujeres (N=139) en el estudio FLAGS.

### Pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4, y 5.2)

Se compararon 218 pacientes con insuficiencia renal leve al inicio del estudio (AC = 51 a 80 ml/min) con 297 pacientes con un funcionamiento renal normal al inicio del estudio (AC >80 ml/min) tratados con Teysuno en combinación con cisplatino en el estudio FLAGS señaló que no había diferencias clínicas importantes en cuanto a la seguridad entre los pacientes con insuficiencia renal leve y pacientes con un funcionamiento renal normal.

En un estudio llevado a cabo en pacientes con insuficiencia renal, las reacciones adversas más frecuentes ocurridas en todos los ciclos y en todas las cohortes fueron diarrea (57,6%), náuseas (42,4%), vómitos (36,4%), fatiga (33,3%) y anemia (24,2%). En este estudio, se trató a 7 pacientes con insuficiencia renal moderada con 20 mg/m<sup>2</sup> de Teysuno dos veces al día, mientras que 7 pacientes con insuficiencia renal grave recibieron Teysuno 20 mg/m<sup>2</sup> una vez al día. No se observaron toxicidades limitantes de dosis en el Ciclo 1 ni en pacientes con insuficiencia renal moderada ni grave. La incidencia de efectos adversos del tipo trastornos de la sangre y del sistema linfático observada en todos los ciclos en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave fue 28,6% y 44,4%, respectivamente. La dosis para un paciente de la cohorte de insuficiencia grave se redujo a 13,2 mg/m<sup>2</sup> una vez al día al comienzo del Ciclo 12 debido a una reacción adversa (diarrea de grado 2) en el Ciclo 11.

## Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios con Teysuno en monoterapia ni en combinación con cisplatino en poblaciones pediátricas.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V

#### 4.9 Sobredosis

La dosis más alta de Teysuno administrada fue de 1.400 mg. Este paciente padeció leucopenia (Grado 3). Las manifestaciones notificadas de la sobredosis aguda fueron náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal, hemorragia, mielosupresión e insuficiencia respiratoria. El tratamiento de la sobredosis debe incluir las intervenciones terapéuticas habituales, junto con intervenciones complementarias encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

No se conoce ningún antídoto en caso de sobredosis.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, antimetabolitos. Código ATC: L01BC53.

##### Mecanismo de acción

Teysono es un medicamento antineoplásico fluoropirimidínico oral. Consiste en una dosis fija de una combinación de tres principios activos: tegafur, que después de la absorción se convierte en el compuesto antineoplásico 5-FU; gimeracilo, un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) para evitar la degradación del 5-FU por el organismo, y oteracilo, un inhibidor de la orotato fosforribosiltransferasa (OPRT) que reduce la actividad del 5-FU en la mucosa gastrointestinal normal. La combinación de tegafur, gimeracilo y oteracilo se fijó en una relación molar de 1:0,4:1 como punto óptimo para mantener la exposición al 5-FU y así prolongar la actividad antitumoral, a la vez que se reduce la toxicidad del 5-FU en solitario.

Tegafur es un profármaco del 5-FU con una buena biodisponibilidad oral. Tras su administración oral, el tegafur va convirtiéndose de manera paulatina *in vivo* en 5-FU, fundamentalmente por la actividad de la enzima CYP2A6 en el hígado. La enzima DPD metaboliza el 5-FU en el hígado. El 5-FU se activa dentro de las células mediante fosforilación para dar lugar a su metabolito activo, el monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina (FdUMP). En presencia de folato reducido el FdUMP se une a la timidilato sintasa, que lleva a formar un complejo ternario que inhibe la síntesis de ADN. Además el trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP) se incorpora al ARN y provoca la interrupción de las funciones del ARN.

El gimeracilo inhibe el metabolismo del 5-FU al inhibir de manera selectiva y reversible la DPD, la principal enzima del metabolismo del 5-FU, de manera que las mayores concentraciones plasmáticas de 5-FU se consiguen administrando una dosis menor de tegafur.

Tras su administración oral, el oteracilo se distribuye en grandes concentraciones por los tejidos de un tubo digestivo normal, mientras que en estudios con animales se observaban concentraciones bastante más bajas en el plasma y los tejidos.

## Efectos farmacodinámicos

En un estudio de ajuste de dosis que comparaba la tolerabilidad del 5-FU con la del Teysuno y tegafur + gimeracilo (sin oteracilo), en ausencia de oteracilo no se pudo alcanzar el nivel de dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> debido a la aparición de toxicidades limitantes de la dosis (diarrea de grado 3 en 2 pacientes y parada cardiorrespiratoria en 1 paciente) en el grupo del tegafur + gimeracilo. El perfil farmacocinético del 5-FU fue similar tanto en presencia como en ausencia de oteracilo.

La concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) media del 5-FU y los valores del área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) fueron 3 veces mayores con la administración de Teysuno que con la administración de tegafur solamente, a pesar incluso de que la dosis de Teysuno fue 16 veces menor (50 mg de tegafur) que la de tegafur en solitario (800 mg), lo que se atribuye a la acción inhibidora del gimeracilo sobre la DPD. La concentración plasmática máxima de uracilo se observó a las 4 horas, con una vuelta a los niveles iniciales aproximadamente 48 horas después de la dosis, lo que muestra el carácter reversible de la inhibición del gimeracilo sobre la DPD.

Un estudio del efecto de Teysuno sobre la repolarización cardíaca llevado a cabo con pacientes de cáncer avanzado cumplía los requisitos para ser calificado como estudio negativo de acuerdo con las directrices de la ICH (Conferencia Internacional de Armonización). No se observó ninguna relación constante entre los valores absolutos del intervalo QTcF o los cambios en relación con los valores iniciales y la concentración plasmática máxima de los compuestos de Teysuno.

## Eficacia clínica y seguridad

El tratamiento actual se estableció a partir de un estudio de fase I que evaluó cohortes de Teysuno y cisplatino de 30 mg/m<sup>2</sup> y 60 mg/m<sup>2</sup> (las toxicidades limitantes de la dosis [TLD] observadas fueron el cansancio, la diarrea y la deshidratación), 25 mg/m<sup>2</sup> y 60 mg/m<sup>2</sup>, y 25 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup>. A pesar de la ausencia de TLD en la última cohorte, la dosis de cisplatino no se elevó por encima de los 75 mg/m<sup>2</sup>.

En el estudio de fase III FLAGS, no se encontró ninguna relación aparente entre el AUC del 5-FU (grupo de Teysuno/cisplatino) y la concentración de 5-FU (grupo de 5-FU/cisplatino) durante el ciclo 1 y los resultados de eficacia de supervivencia global (SG) o de supervivencia sin progresión (SSP).

Se realizó un estudio de Fase I para evaluar la farmacocinética de los componentes de Teysuno y sus metabolitos en pacientes con cáncer e insuficiencia renal comparada a la de aquellos con función renal normal. En este estudio, la actividad antitumoral se midió mediante la mejor respuesta tumoral general. La mayoría (70,4%) de los pacientes tenían una Enfermedad Estable como mejor respuesta (basado en la evaluación del investigador usando los criterios RECIST) y 29,6% de los pacientes tenía una Enfermedad Progresiva como la mejor respuesta general. No se observaron toxicidades limitantes de dosis en el primer ciclo de tratamiento.

## Cáncer de estómago avanzado

Los datos del estudio clínico multicéntrico, multinacional (sin incluir Asia), aleatorizado, comparativo, abierto, de fase III (FLAGS) apoyan la administración de Teysuno en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de estómago avanzado. En este estudio, se aleatorizó una muestra de 521 pacientes a tratar con Teysuno (25 mg/m<sup>2</sup> por vía oral, dos veces al día durante 21 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días) y cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez cada 4 semanas) y una muestra de 508 pacientes a tratar con 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 horas por infusión intravenosa continua los días del 1 al 5, en ciclos de 4 semanas) y cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa el día 1, en ciclos de 4 semanas). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: Datos demográficos y características de los pacientes al inicio del estudio FLAGS

	<b>Teysuno + cisplatino (N=521)</b>	<b>5-FU + cisplatino (N=508)</b>
Sexo, n (%)		
Hombres	382 (73)	347 (68)
Mujeres	139 (27)	161 (32)
Edad, años		
Mediana (intervalo)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Raza, n (%)		
Blanca	447 (86)	438 (86)
Negra o afroamericana	5 (1,0)	7 (1,4)
Asiática	4 (0,8)	4 (0,8)
Indios originarios de EE.UU y Alaska	4 (0,8)	6 (1,2)
Otras	61 (12)	53 (10)
Estado general (ECOG), n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Ubicación de la lesión principal, n (%)		
Estómago	438 (84)	417 (82)
Unión gastroesofágica	82 (16)	88 (17)
Ambas	1 (0,2)	3 (0,6)
Enfermedad metastásica, n (%)		
≥2 focos metastásicos	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Para el criterio de valoración principal de la supervivencia global, Teysuno en combinación con cisplatino resultó ser no-inferior a 5-FU en combinación con cisplatino (ver tabla 9). En el momento del análisis primario, el seguimiento de la mediana para la supervivencia global en el grupo completo de análisis fue de 18,3 meses.

Tabla 9: supervivencia global y supervivencia sin progresión en FLAGS

Población de referencia	Teysuno + cisplatino		5-FU + cisplatino		Cociente de riesgos [IC=95%]
	N	Mediana en meses [IC=95%]	N	Mediana en meses [IC=95%]	
Supervivencia global					
Intención de tratar	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Grupo completo de análisis	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Supervivencia sin progresión					
Grupo completo de análisis	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

Grupo completo de análisis = todos los pacientes aleatorizados, tratados y analizados según su asignación (población primaria de análisis).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha eximido de la obligación de enviar los resultados de los estudios con Teysuno en todos los subgrupos de población pediátrica con adenocarcinoma gástrico (ver sección 4.2 para consultar su uso pediátrico).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tres estudios evaluaron la farmacocinética con dosis única y dosis múltiple de Teysuno en combinación con cisplatino. Se realizaron dieciocho estudios farmacocinéticos adicionales utilizando el tratamiento pertinente en monoterapia. Todos los estudios se llevaron a cabo en pacientes con cáncer.

## Absorción

Tras la administración de una dosis única de 50 mg de Teysuno (expresada en contenido de tegafur) en seres humanos (aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup> según un área de superficie corporal de 1,56 m<sup>2</sup> a 2,10 m<sup>2</sup> para un paciente típico; N=14), la mediana del T<sub>máx</sub> para los componentes de Teysuno, tegafur, gimeracilo y oteracilo, fue de 0,5, 1,0 y 2,0 horas, respectivamente, y la media ± la desviación estándar (DE) del AUC<sub>0-∞</sub> y de la C<sub>máx</sub> fue de 14.595 ± 4.340 ng·hr/ml y 1.762 ± 279 ng/ml para el tegafur, 1.884 ± 640 ng·hr/ml y 452 ± 102 ng/ml para el gimeracilo, y 556 ± 281 ng·hr/ml y 112 ± 52 ng/ml para el oteracilo. La mediana de T<sub>máx</sub> para el 5-FU fue de 2,0 horas y la media del AUC<sub>0-∞</sub> y de la C<sub>máx</sub> fue 842 ± 252 ng·hr/ml y 174 ± 58 ng/ml. Los niveles de tegafur, gimeracilo, oteracilo y 5-FU se pudieron cuantificar hasta 10 horas después de la dosis. Tras la administración de dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>, las condiciones de equilibrio para el tegafur, el gimeracilo y el oteracilo se alcanzaron, como muy tarde, el día 8.

Tras la administración de múltiples dosis (30 mg/m<sup>2</sup>, expresados como contenido en tegafur, dos veces al día durante 14 días; N=10), la mediana de T<sub>máx</sub> para el tegafur, el gimeracilo y el oteracilo fue de 0,8, 1,0 y 2,0 horas, respectivamente, y la correspondiente media ± DE del AUC<sub>(0-12h)</sub> y de la C<sub>máx</sub> fue de 19.967 ± 6.027 ng·hr/ml y 2.970 ± 852 ng/ml para el tegafur, 1.483 ± 527 ng·hr/ml y 305 ± 116 ng/ml para el gimeracilo, y 692 ± 529 ng·hr/ml y 122 ± 82 ng/ml para el oteracilo. La mediana de T<sub>máx</sub> del 5-FU fue de 2,0 horas y la media ± DE del AUC<sub>(0-12h)</sub> y de la C<sub>máx</sub> fue 870 ± 405 ng·hr/ml y 165 ± 62 ng/ml, respectivamente.

Los resultados de la administración de Teysuno con alimentos mostraron un descenso del AUC<sub>0-∞</sub> del oteracilo de aproximadamente el 71% y de aproximadamente un 25% en el caso del gimeracilo, comparados con los resultados en ayunas. La administración conjunta de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) redujo el efecto de la comida sobre la farmacocinética del oteracilo, pero de manera suficiente para negar por completo el efecto de la comida. Hubo un descenso del 15% en el AUC<sub>0-∞</sub> del 5-FU con alimentos, en relación con los resultados obtenidos en ayunas. La presencia de alimentos no alteró la exposición del tegafur (lo que demuestra que no existe un efecto debido a la comida).

La media del AUC<sub>0-∞</sub> y de la C<sub>máx</sub> del 5-FU fue aproximadamente 3 veces mayor tras la administración de Teysuno (50 mg expresados en contenido de tegafur) que tras la administración de tegafur solo (800 mg), mientras que los valores del AUC<sub>0-∞</sub> y de la C<sub>máx</sub> del metabolito del 5-FU, α-fluoro-β-alanina (FBAL), fueron aproximadamente entre 15 y 22 veces más bajos tras la administración de Teysuno que tras la administración de tegafur.

El oteracilo contenido en Teysuno no afectó a la farmacocinética del 5-FU, el tegafur, el gimeracilo, el FBAL o el uracilo. El principio activo gimeracilo no tuvo efectos sobre la farmacocinética del tegafur.

## Distribución

Los valores de unión a proteínas del oteracilo, el gimeracilo, el 5-FU y el tegafur fueron 8,4%, 32,2%, 18,4%, y 52,3% respectivamente. La unión a las proteínas en suero humano no dependió de la concentración en un intervalo de 0,1 µg/ml a 1,0 µg/ml para el oteracilo y el gimeracilo y de 1,2 µg/ml a 11,8 µg/ml para el tegafur.

No se dispone de datos clínicos de la distribución de compuestos radiomarcados de Teysuno. A pesar de no existir datos intravenosos para Teysuno en seres humanos, el volumen de distribución puede estimarse de manera aproximada a partir del volumen de distribución aparente y de los datos de eliminación urinaria como 16 l/m<sup>2</sup>, 17 l/m<sup>2</sup>, y 23 l/m<sup>2</sup> para el tegafur, el gimeracilo y el oteracilo, respectivamente.

## Biotransformación

La principal ruta metabólica del tegafur consiste en su conversión a 5-FU mediante la enzima CYP2A6 en el hígado, mientras que el gimeracilo resultó ser estable en homogeneizado de hígado humano (fracción S9) junto con la sal de litio de 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS, un cofactor de la

sulfotransferasa) o la forma reducida del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH). Basándose en los resultados de los estudios *in vitro*, los jugos gástricos degradan una parte del oteracilo de manera no enzimática hasta 5-azauracilo (5-AZU) y posteriormente es convertido en ácido cianúrico (AC) en el tubo digestivo. El 5-AZU y el AC no inhiben la actividad de la enzima OPRT. Debido a su baja permeabilidad, sólo se metaboliza una pequeña cantidad del oteracilo en el hígado.

La evaluación *in vitro* utilizando microsomas hepáticos indicó que ni el tegafur, ni el gimeracilo, ni el oteracilo mostraron un efecto inhibitor en las actividades de las isoformas de las enzimas del citocromo P450 ensayadas (esto es CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4).

La evaluación *in vitro* utilizando cultivos de hepatocitos humanos señaló que el tegafur (0,7-70  $\mu\text{M}$ ), el gimeracilo (0,2-25  $\mu\text{M}$ ) y el oteracilo (0,04-4  $\mu\text{M}$ ) tenían poco o ningún efecto inductor de la actividad metabólica de las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5.

Utilizando la concentración plasmática de uracilo para evaluar la actividad de la DPD en los estudios clínicos, no se observaron cambios destacados en las concentraciones plasmáticas de uracilo tras la administración de una dosis única de 800 mg de tegafur, mientras que dichas concentraciones aumentaron notablemente tras la administración de una dosis única de 50 mg de Teysuno (lo que refleja la inhibición de la DPD por parte del gimeracilo). Después de administrar tanto una dosis única (50 mg) como una múltiple (30 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día) de Teysuno en seres humanos, las concentraciones máximas de uracilo que señalan la inhibición de la DPD se midieron aproximadamente 4 horas después de la toma de la dosis. La inhibición fue similar tanto con la administración de dosis única como con la dosis múltiple. Las concentraciones plasmáticas de uracilo volvieron a los niveles iniciales aproximadamente 48 horas después de la administración de las dosis, lo que refleja el carácter reversible de la inhibición de la DPD por parte del gimeracilo.

### Eliminación

En seres humanos, la semivida de eliminación terminal aparente ( $T_{1/2}$ ) del 5-FU observada tras la administración de Teysuno (que contiene tegafur, un profármaco del 5-FU) fue más larga (aproximadamente 1,6 - 1,9 horas) que la notificada anteriormente para la administración intravenosa de 5-FU (10 a 20 minutos). Después de una dosis única de Teysuno, se registraron valores de  $T_{1/2}$  de entre 6,7 y 11,3 horas para el tegafur, entre 3,1 y 4,1 horas para el gimeracilo y entre 1,8 y 9,5 horas para el oteracilo.

Tras una dosis única de Teysuno, aproximadamente entre el 3,8% y el 4,2% del tegafur administrado, entre el 65% y el 72% del gimeracilo administrado y entre el 3,5% y el 3,9% del oteracilo administrado se eliminó sin ninguna modificación en la orina. En cuanto a los metabolitos, entre el 9,5% y el 9,7% del tegafur administrado se eliminó por la orina en forma de 5-FU y aproximadamente entre el 70% y el 77% se transformó en FBAL, lo que representa aproximadamente entre un 83% y un 91% de la dosis de Teysuno administrada (tegafur + 5-FU + FBAL). El gimeracilo no afectó al aclaramiento renal de tegafur, FBAL o 5-FU tras una administración de Teysuno, una vez comparado con el aclaramiento posterior a la administración de tegafur en solitario.

### Linealidad/ no linealidad

En un estudio japonés de fase I que utilizó 5 grupos de dosis con valores entre 25 mg/persona y 200 mg/persona, se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición al tegafur, al gimeracilo y al oteracilo. No obstante, el aumento de la exposición al 5-FU tendía a ser mayor a la proporción a medida que se aumentaba la dosis de tegafur.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético de poblaciones de los principios activos de Teysuno y sus metabolitos para evaluar la influencia de diversos factores, como el sexo, la edad, los alimentos, la etnia (caucásica y asiática), el funcionamiento renal y el funcionamiento hepático en 315 pacientes. El funcionamiento renal, expresado como el aclaramiento de creatinina, fue el principal factor que influía sobre la exposición al gimeracilo y al 5-FU. A peor funcionamiento renal se observó una mayor exposición al 5-FU en situación de equilibrio. Este análisis ha demostrado también que la tendencia en los cambios observados en la farmacocinética de Teysuno a medida que aumenta la edad, está relacionada con los cambios en la actividad renal, medida como el aclaramiento de creatinina.

### Insuficiencia renal

En un estudio de monoterapia de Teysuno de fase I que investigó la farmacocinética de los principios activos y los metabolitos de Teysuno en los pacientes con y sin insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal leve ( $AC = 51$  a  $80$  ml/min), que recibían la misma dosis en monoterapia ( $30$  mg/m<sup>2</sup> dos veces por día, la dosis máxima tolerada en monoterapia) que los pacientes con un funcionamiento renal normal ( $AC > 80$  ml/min) mostraron un aumento del  $AUC_{0-\infty}$  media del 5-FU en comparación con los pacientes sin insuficiencia. Los pacientes con insuficiencia renal moderada ( $AC = 30$  a  $50$  ml/min), que recibieron una dosis reducida de  $20$  mg/m<sup>2</sup> dos veces por día, no mostraron un aumento significativo en el  $AUC_{0-\infty}$  media del 5-FU en comparación con el grupo con actividad renal normal. El aumento de la exposición del 5-FU en pacientes con insuficiencia renal moderada en este estudio, junto con los resultados de la simulación en el análisis de farmacocinética de poblaciones sugieren que una dosis de Teysuno de  $25$  mg/m<sup>2</sup> dos veces por día en pacientes con insuficiencia renal moderada podría lograr concentraciones plasmáticas de 5-FU similares a las observadas en pacientes sin insuficiencia renal que reciben  $30$  mg/m<sup>2</sup> dos veces por día en monoterapia y también los que padecen insuficiencia renal moderada que reciben  $20$  mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

Tras una dosis reducida de Teysuno de  $20$  mg/m<sup>2</sup> administrada una vez al día en el grupo con insuficiencia renal grave ( $CrCl < 30$  ml/min), los valores del área bajo la curva de tiempo 0 a infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ) de una dosis única y los de  $AUC_{0-\tau}$  de dosis múltiples para 5-FU fueron aproximadamente 2 veces mayores en el grupo con insuficiencia renal grave comparado a los observados en el grupo con función renal normal que recibía  $30$  mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. Por tanto, se espera que la exposición diaria a 5-FU sea comparable en estos grupos, ya que la exposición diaria en los pacientes del grupo con insuficiencia renal grave se basa en la administración de Teysuno una vez al día, mientras que la exposición a 5-FU en los pacientes con función renal normal se basa en la administración de Teysuno dos veces al día. Sin embargo, hay que destacar que la exposición a 5-FU puede ser variable e inesperadamente mayor en pacientes con insuficiencia renal grave debido al impacto de las fluctuaciones en la función renal de estos pacientes.

### Insuficiencia hepática

No se encontraron diferencias significativas en las AUC de 5-FU, tegafur, gimeracilo, y oteracilo después de una administración de Teysuno en dosis única o en dosis múltiple de  $30$  mg/m<sup>2</sup> dos veces por día en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en comparación con las de pacientes con una actividad hepática normal. Después de la administración en dosis única, el grupo con insuficiencia hepática grave mostró un descenso estadísticamente significativo de la  $C_{\max}$  de 5-FU y gimeracilo en comparación con el grupo sin insuficiencia; sin embargo esta diferencia no se manifestó tras la administración en dosis múltiple.

### Diferencias étnicas

Un estudio de fase I investigó la farmacocinética de Teysuno en monoterapia en pacientes asiáticos (chinos/malayos) y de raza blanca (estadounidenses). De acuerdo con la menor actividad de la CYP2A6 en los pacientes asiáticos, el  $AUC_{0-12}$  de tegafur fue más alta y la  $T_{1/2}$  mayor en el grupo asiático. Los valores del  $AUC_{0-12}$  de gimeracilo y uracilo eran comparables en ambos grupos, lo que sugiere que la inhibición de la DPD es similar para el grupo asiático y en el grupo de raza blanca. La



exposición a 5-FU tampoco arrojó diferencias significativas desde el punto de vista estadístico entre los dos grupos. El AUC<sub>0-12</sub> de oteracilo en el grupo asiático fue aproximadamente la mitad del valor encontrado en el grupo de raza blanca; no obstante esta diferencia no es significativa desde el punto de vista estadístico debido a su gran variabilidad individual.

Estudios llevados a cabo con pacientes japoneses han sugerido un efecto del polimorfismo de CYP2A6\*4 en la farmacocinética de Teysuno. Aunque las variantes de CYP2A6 se asocian con la variabilidad farmacocinética de tegafur, el AUC de gimeracilo, que se ve afectado por el funcionamiento renal, es el elemento clave para explicar la variabilidad de la farmacocinética de 5-FU. En el estudio de fase III (FLAGS), el AUC de tegafur resultó notablemente mayor en pacientes con el alelo CYP2A6\*4; sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en el AUC de 5-FU ni en la incidencia de las reacciones adversas. Por lo tanto, las diferencias en el polimorfismo entre poblaciones asiáticas y de raza blanca no parecen ser la pieza clave en las diferencias de la dosis máxima tolerada entre poblaciones. De todas maneras, los escasos datos disponibles sobre el genotipo CYP2A6\*4/\*4 en pacientes japoneses tratados con Teysuno sugieren un descenso importante de los niveles de 5-FU en esta subpoblación. No se puede proporcionar una recomendación de dosis para esta subpoblación. El alelo CYP2A6\*4 es raro en la población de raza blanca.

#### Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de Teysuno en pacientes pediátricos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad con repetición de dosis en ratas, perros y monos produjeron cambios típicamente asociados con la administración de medicamentos antineoplásicos y provocaron efectos citotóxicos en las poblaciones de células de división rápida, como anemia, descenso de la actividad del sistema inmunitario y el aparato digestivo, interrupción de la espermatogénesis y atrofia de los órganos reproductores en machos y hembras.

El tratamiento con Teysuno produjo diversas reacciones cutáneas en ratas (queratosis de la almohadilla plantar y la cola) y perros (costras y erosiones cutáneas). Asimismo, tras la administración de dosis repetidas, se observó hiperpigmentación cutánea y ocular y opacidad corneal en perros y cataratas en ratas. Estas reacciones fueron reversibles.

Teysuno no parece afectar a la fertilidad de machos o hembras de rata; sin embargo, la administración en cualquier momento después de la concepción dio lugar a diversas anomalías externas, viscerales y esqueléticas del feto en ratas y conejos. Por lo tanto existe un alto riesgo de padecer toxicidad a dosis clínicas, principalmente a consecuencia del tegafur (5-FU) y del oteracilo en menor medida.

Teysuno no tuvo efectos carcinógenos en ratas ni en ratones. Teysuno no manifestó mutagenidad en el ensayo *in vitro* Ames. Teysuno mostró clastogenidad *in vitro* en células pulmonares de hámster chino, mientras que *in vivo* mostró clastogenidad débil en médula ósea de ratón.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Lactosa monohidratada  
Estearato de magnesio

#### Cubierta de las cápsulas

Gelatina  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Dióxido de titanio (E171)

Laurilsulfato de sodio  
Talco

Tinta de impresión

Oxido de hierro rojo (E172)  
Oxido de hierro amarillo  
Carmín de índigo (E132)  
Cera de carnauba  
Goma laca blanqueada  
Monooleato de glicerilo

**6.2 Incompatibilidades**

No aplicables.

**6.3 Período de validez**

5 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blísteres opacos de PCTFE/PVC/Al que contienen 14 cápsulas cada uno. Cada envase contiene 42 cápsulas, 84 cápsulas o 126 cápsulas.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Debe lavarse las manos después de manipular las cápsulas.

Cualquier medicamento no utilizado o residuo derivado deberá eliminarse de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 14 de marzo 2011  
Fecha de la última renovación: 19 noviembre 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 20 mg de tegafur, 5,8 mg de gimeracilo y 15,8 mg de oteracilo (en forma de monopotasio).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 93,6 mg de lactosa monohidratada.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsulas con cuerpo opaco blanco y tapa opaca blanca con la inscripción “TC442” en gris.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Teysuno está indicado en adultos para el tratamiento de cáncer de estómago avanzado cuando se administra en combinación con cisplatino (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

Teysuno sólo debe ser recetado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes de cáncer con medicamentos antineoplásicos.

#### Posología

La dosis habitual recomendada de Teysuno administrado en combinación con cisplatino es de 25 mg/m<sup>2</sup> (expresada en contenido de tegafur) dos veces al día, por la mañana y por la noche, durante 21 días consecutivos, seguidos de un descanso de 7 días (1 ciclo de tratamiento). Este ciclo de tratamiento se repetirá cada 4 semanas.

Las dosis habituales y reducidas de Teysuno y cisplatino y cálculos en función del área de la superficie corporal (ASC) para las dosis de Teysuno administrado en combinación con cisplatino se presentan en la tabla 1 y tabla 2 respectivamente. Si el peso de un paciente aumenta o disminuye en  $\geq 10\%$  respecto al peso utilizado para el cálculo anterior de la ASC y el cambio no está claramente relacionado con la retención de líquidos, hay que volver a realizar el cálculo de la ASC y ajustar la dosis de Teysuno en consecuencia.

La dosis recomendada de cisplatino en esta farmacoterapia es de 75 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa cada 4 semanas. Después de 6 ciclos se debe abandonar el tratamiento con cisplatino sin interrumpir el de Teysuno. Si se abandona el cisplatino antes de 6 ciclos, el tratamiento con Teysuno en monoterapia se puede reanudar cuando se cumplan los criterios para reiniciarlo.

Se debe establecer un estrecho seguimiento de los pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino y se deben llevar a cabo con regularidad pruebas de laboratorio hematológicas, de actividad hepática y renal y de electrolitos plasmáticos. El tratamiento se interrumpirá si se observa una progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable.

Consulte el tratamiento previo para la hiperhidratación en la ficha técnica del cisplatino (FT).

A los pacientes ambulatorios se les debe proporcionar recetas de antieméticos y antidiarreicos.

### Dosis de Teysuno

Tabla 1: dosis habitual y reducciones de dosis contempladas para Teysuno y/o cisplatino.

Medicamento	Dosis habitual		Reducción de dosis 1(mg/ m <sup>2</sup> )		Reducción de dosis 2(mg/ m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
y/o					
cisplatino	75	→	60	→	45
<sup>a</sup> Expresada en contenido de tegafur.					

### *Cálculo de la dosis de Teysuno*

Tabla 2: cálculo de la dosis habitual y las dosis reducidas en función del área de la superficie corporal (m<sup>2</sup>).

Dosis de Teysuno	Cada dosis en mg (cada toma) <sup>a</sup>	Dosis diaria total (mg)	Número de cápsulas en cada toma (2 tomas/día)	
			Cápsula de 15 mg <sup>a</sup> (marrón/blanca)	Cápsula de 20 mg <sup>a</sup> (blanca)
<b>Dosis habitual<sup>a</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>				
ASC ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
ASC = 2,10 – 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
ASC = 1,90 – 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
ASC = 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ASC = 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ASC = 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Primera reducción de dosis<sup>a</sup>: hasta 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
ASC ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
ASC = 1,88 – 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
ASC = 1,63 – 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ASC = 1,30 – 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
<b>Segunda reducción de dosis<sup>a</sup>: hasta 15 mg/m<sup>2</sup></b>				
ASC ≥ 2,17 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
ASC = 1,67 – 2,16 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
ASC = 1,30 – 1,66 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	15	30	1	0
Calcule la ASC con 2 decimales.				
<sup>a</sup> Expresada en contenido de tegafur.				

## Ajustes durante el tratamiento

### *General*

La toxicidad debida a la administración de Teysuno debe afrontarse mediante un tratamiento sintomático, una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento. Se debe informar a los pacientes tratados con Teysuno sobre los riesgos y enseñarles a ponerse inmediatamente en contacto con su médico en caso de existir toxicidad moderada o grave.

Las dosis omitidas por toxicidad no se sustituyen; si un paciente vomita después de tomar una dosis, tampoco se deberá sustituir esta dosis.

Una vez reducida la dosis de Teysuno, no se deberá aumentar de nuevo.

### *Criterios de modificación de la dosis de Teysuno*

Las modificaciones de dosis debidas a toxicidad deben realizarse conforme a las tablas 1, 3, 4, y 5. Como máximo se pueden aplicar dos reducciones de dosis consecutivas para cada medicamento, tal y como se muestra en la tabla 1. Cada reducción de dosis equivale aproximadamente a una reducción del 20-25%. Consulte la tabla 2 para saber el número exacto de cápsulas de Teysuno que se deben administrar en cada nivel de dosis. Para consultar los criterios mínimos para reanudar el tratamiento con Teysuno, ver tabla 6.

Las modificaciones de la dosis de Teysuno debidas a toxicidad, cuando se utiliza en combinación con cisplatino, se pueden realizar en dos momentos.

### Durante uno de los ciclos de 4 semanas

Teysuno solo debe administrarse entre los días 1 y 21 de cada ciclo, es decir, no debe administrarse entre los días 22 y 28 de un ciclo. Las dosis no administradas debido a la toxicidad del medicamento durante un ciclo no deben sustituirse.

Durante un ciclo de tratamiento, el ajuste de la dosis debe realizarse para cada uno de los medicamentos que se crea que causan la toxicidad, si esta distinción es posible. Si se estima que ambos medicamentos causan la toxicidad o no es posible distinguirlos, se debe reducir la dosis de ambos de acuerdo con el programa de reducción de dosis recomendada.

### Al comienzo de los ciclos de tratamiento siguientes

Si está indicada una suspensión del tratamiento de Teysuno o cisplatino, se deberá suspender la administración de ambos medicamentos hasta que se cumplan los requisitos de reanudación de los dos, a no ser que uno de ellos se haya interrumpido permanentemente.

*Modificación de la dosis de Teysuno debida a reacciones adversas en general, excepto para toxicidad hematológica o renal*

Tabla 3: tabla de modificación de la dosis de Teysuno debida a reacciones adversas en general, excepto para la toxicidad hematológica o renal

<b>Grados de toxicidad<sup>a</sup></b>	<b>Cambios en las dosis de Teysuno dentro de un ciclo de 21 días</b>	<b>Ajuste de dosis de Teysuno para el ciclo siguiente</b>
<b>Grado 1</b>		
Cualquier acontecimiento	Mantener el nivel de dosis del tratamiento	Ninguno
<b>Grado 2<sup>b,c</sup></b>		
Cualquier acontecimiento	Suspender el tratamiento hasta reducirlo a grado 0 o 1	Ninguno
<b>Grado 3 o más alto</b>		
Primer acontecimiento	Suspender el tratamiento hasta reducirlo a grado 0 o 1	Reducir el tratamiento en un nivel de dosis
Segundo acontecimiento	Suspender el tratamiento hasta reducirlo a grado 0 o 1	Reducir el tratamiento en un nivel de dosis
Tercer acontecimiento	Interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento
<sup>a</sup> De acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para la Evaluación de las Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación del Tratamiento Oncológico del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU., versión 3.0. <sup>b</sup> Para las náuseas o vómitos de grado 2, debe mejorarse el tratamiento antiemético antes que suspender el tratamiento de Teysuno. <sup>c</sup> A criterio del médico responsable del tratamiento, los pacientes pueden continuar con el tratamiento sin reducción o interrupción en el caso de las reacciones adversas (independientemente del grado) que se considere que no van a llegar a ser graves ni van a amenazar la vida del paciente (p. ej. alopecia, cambios en la actividad sexual o piel seca).		

*Modificación de la dosis debida a toxicidad renal*

Antes de comenzar cualquier ciclo del tratamiento en el Día 1, se debe determinar el aclaramiento de creatinina (AC).

Tabla 4: modificación de la dosis de Teysuno y cisplatino en función de los valores de aclaramiento de creatinina al inicio de un ciclo de tratamiento

<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<b>Modificación de la dosis de Teysuno al inicio de un ciclo de tratamiento</b>	<b>Modificación de la dosis de cisplatino al inicio de un ciclo de tratamiento</b>
≥50 ml/min	Ninguna modificación	Ninguna modificación
30 a 49 ml/min	Reducir el tratamiento en un nivel de dosis	Reducir el tratamiento de cisplatino en un 50% respecto a la dosis anterior
<30 ml/min <sup>a</sup>	Suspender el tratamiento hasta que se cumpla el criterio de reanudación (≥30 ml/min) y reducir el tratamiento siguiente en un nivel de dosis	Suspender el tratamiento de cisplatino hasta que se cumpla el criterio de reanudación (≥30 ml/min) y reducir el tratamiento siguiente en un 50% respecto a la dosis anterior
<sup>a</sup> No se recomienda el tratamiento para pacientes con CrCl <30 ml/min a no ser que los beneficios del tratamiento con Teysuno superen claramente a los riesgos. Véase " <i>Modificación de la dosis para poblaciones especiales / Insuficiencia renal</i> " como guía.		

## Modificación de la dosis debida a toxicidad hematológica

Tabla 5: niveles de toxicidad hematológica en los que se debe suspender el tratamiento de Teysuno

Unidades	Neutrófilos	Plaquetas	Hemoglobina	Modificación de la dosis de Teysuno
UI	$<0,5 \cdot 10^9/l$	$<25 \cdot 10^9/l$	4,0 mmol/l	Suspender el tratamiento hasta que se cumpla el criterio de reanudación (ver tabla 6) y reducir el tratamiento siguiente en un nivel de dosis

## Criterios de reanudación del tratamiento de Teysuno

Tabla 6: criterios mínimos para reanudar el tratamiento de Teysuno tras una suspensión debida a su toxicidad

No hematológicos	Hematológicos
Valor de referencia o grado 1	Recuento de plaquetas $\geq 100 \cdot 10^9/l$
Aclaramiento de creatinina $\geq 30$ ml/min <sup>a</sup>	Neutrófilos $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$
	Hemoglobina $\geq 6,2$ mmol/l
Se debe calcular el AC al comienzo de cada ciclo antes del inicio del tratamiento con Teysuno el Día 1.	
<sup>a</sup> No se recomienda el tratamiento para pacientes con CrCl $< 30$ ml/min a no ser que los beneficios del tratamiento con Teysuno superen claramente a los riesgos. Véase " <u>Modificación de la dosis para poblaciones especiales / Insuficiencia renal</u> " como guía.	

## Modificación de la dosis para poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

- Insuficiencia renal leve (AC = 51 a 80 ml/min)

No es necesario ajustar la dosis habitual en pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 5.2).

- Insuficiencia renal moderada (AC = 30 a 50 ml/min)

La dosis habitual recomendada en los pacientes con insuficiencia renal moderada es de 20 mg/m<sup>2</sup> (expresada en contenido de tegafur) dos veces al día (ver secciones 4.8 y 5.2).

- Insuficiencia renal grave (AC inferior a 30 ml/min)

Aunque en pacientes con insuficiencia renal grave a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> una vez al día se espera una exposición diaria a 5-FU bastante similar a la de los pacientes con función renal normal a dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (ver sección 5.2), no se recomienda la administración de Teysuno, debido a la posibilidad de una incidencia mayor de efectos adversos del tipo trastornos de la sangre y del sistema linfático, a menos que los beneficios claramente superen a los riesgos (ver secciones 4.4 y 4.8).

No existen datos disponibles sobre la administración de Teysuno en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que requieren diálisis (ver sección 4.3).



### *Pacientes de edad avanzada*

No se sugiere ajustar la dosis habitual para los pacientes mayores de 70 años (ver sección 4.8).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis habitual en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

### *Etnia*

No es necesario ajustar la dosis habitual en pacientes de etnia asiática (ver sección 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha reconocido la seguridad y eficacia de Teysuno en niños ni adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, Teysuno no debe administrarse a niños o adolescentes menores de 18 años.

### Forma de administración

Las cápsulas de Teysuno deben tragarse con agua al menos una hora antes o una hora después de las comidas (ver sección 5.2).

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos (tegafur, gimeracilo y oteracilo) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidina.
- Deficiencia completa conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia.
- Mielosupresión grave (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia grave; ver tabla 5).
- Pacientes con enfermedad renal en fase terminal que requieren diálisis.
- Administración conjunta de otras fluoropirimidinas con Teysuno.
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (ver secciones 4.4 y 4.5 para interacción medicamentosa).
- Para conocer las contraindicaciones del cisplatino, consulte la ficha técnica del cisplatino.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Entre los efectos tóxicos que limitan la dosis, se incluyen **la diarrea y la deshidratación**. La mayoría de los efectos adversos son reversibles y se pueden tratar sintomáticamente, reduciendo o interrumpiendo la dosis.

##### Mielosupresión

Se ha notificado mielosupresión asociada al tratamiento, principalmente neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia y pancitopenia, en pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino. Se debe vigilar a los pacientes con un número bajo de leucocitos para evitar infecciones o riesgo de otras complicaciones asociadas a la neutropenia y se les debe tratar como esté indicado (p. ej. con antibióticos, factores estimuladores de colonias de granulocitos [G-CSF]). Se debe supervisar a los pacientes con un bajo número de plaquetas, ya que tienen un mayor riesgo de padecer hemorragias. La dosis se debe modificar como se recomienda en la sección 4.2.

##### Reactivación de la hepatitis B

La administración de Teysuno a portadores del virus de la hepatitis B, a pacientes que hayan dado negativo en antígenos HBc y positivo en anticuerpos anti-HBc o a pacientes que hayan dado negativo en antígenos HBs y positivo en anticuerpos anti-HBs puede causar una reactivación de la hepatitis B.

Los pacientes deben someterse a una prueba para determinar si están infectados por el VHB antes de iniciar el tratamiento con Teysuno. Se debe consultar con expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva en hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de infección por el VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con Teysuno deben someterse a un control estricto por si presentan signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento y es recomendable que se sometan a un control de seguimiento con pruebas de la función hepática o marcadores víricos.

##### Diarrea

Se debe establecer un seguimiento riguroso a los pacientes con diarrea y reponer los líquidos y electrolitos en caso de deshidratación. Se debe administrar tratamiento profiláctico para la diarrea según esté indicado. En cuanto comience la diarrea, se debe comenzar un tratamiento de referencia con antidiarreicos (p. ej. loperamida) y líquidos y electrolitos por vía intravenosa. El ajuste o la suspensión de la dosis se aplicará a partir de un acontecimiento de grado 2 o mayor, si los síntomas persisten a pesar del tratamiento adecuado.

##### Deshidratación

La deshidratación y cualquier desequilibrio electrolítico asociado debe evitarse o corregirse desde el primer momento. Se debe establecer un estrecho seguimiento a los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y obstrucción gastrointestinal, para detectar cualquier signo de deshidratación. La deshidratación deberá tratarse de manera contundente con rehidratación y otras medidas pertinentes. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), se deberá suspender el tratamiento de inmediato y corregir la deshidratación. El tratamiento no se debe reanudar hasta que no se corrija o controle de manera correcta la deshidratación y sus causas. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (ver sección 4.2).

##### Toxicidad renal

El tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino puede conllevar un fugaz descenso de la tasa de filtración glomerular causado fundamentalmente por factores prerrenales (p. ej.: deshidratación, desequilibrio electrolítico, etc). En pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino se han notificado reacciones adversas de grado 3 o mayor, como un aumento de la creatinina plasmática,

un descenso del aclaramiento de creatinina, nefropatía tóxica e insuficiencia renal aguda (ver sección 4.8). Se debe llevar un estrecho control de los parámetros renales para detectar a tiempo cualquier cambio en la actividad renal (p. ej. creatinina plasmática, AC). Si se observa un deterioro de la tasa de filtración glomerular, se debe ajustar la dosis de Teysuno o cisplatino de acuerdo con la tabla 4 y tomar las medidas complementarias pertinentes (ver sección 4.2).

La deshidratación y la diarrea pueden aumentar el riesgo de toxicidad renal del cisplatino. Se debe aplicar hiperhidratación (diuresis forzada) conforme a las pautas de la ficha técnica del cisplatino, para reducir el riesgo de toxicidad renal asociado con el tratamiento con cisplatino.

El gimeracilo aumenta la exposición al 5-fluorouracilo (5-FU) al inhibir la DPD, la principal enzima en el metabolismo del 5-FU. El gimeracilo se aclara principalmente a través de los riñones (ver sección 5.2); así, en pacientes con insuficiencia renal, el aclaramiento renal del gimeracilo será menor y, por tanto, la exposición al 5-FU será más larga. Es de esperar que la toxicidad relacionada con el tratamiento aumente a medida que lo haga la exposición al 5-FU (ver sección 5.2).

### Insuficiencia renal grave

No se recomienda el tratamiento con Teysuno en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la posibilidad de una incidencia mayor de efectos adversos de la sangre y del sistema linfático y a la posibilidad de una exposición inesperada más alta a 5-FU como resultado de fluctuaciones de la función renal en estos pacientes, a menos que el beneficio supere claramente a los riesgos (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

### Toxicidad ocular

Los trastornos oculares más comunes relacionados con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino entre los pacientes de los estudios de Europa y Estados Unidos (UE/EE.UU.) fueron los trastornos lacrimales (8,8%), como epífora, xeroftalmia y dacriostenosis adquirida (ver sección 4.8).

La mayoría de reacciones oculares mejorarán o se resolverán con la suspensión de los medicamentos y con el tratamiento adecuado (instilación de lágrimas artificiales, colirio antibiótico, implante de tubos de vidrio o silicona en los puntos o los canaliculos lagrimales, o el uso de gafas en lugar de lentillas). Debe hacerse todo lo posible para garantizar la detección precoz de las reacciones oculares, como por ejemplo una consulta oftalmológica precoz en el caso de que algún síntoma persista o reduzca la visión, como el lagrimeo o los síntomas corneales.

Consulte la ficha técnica del cisplatino en relación con los trastornos observados con el tratamiento con cisplatino.

### Anticoagulantes cumarínicos

Se debe llevar a cabo un estrecho seguimiento de la respuesta anticoagulante (Cociente Internacional Normalizado para el tiempo de protrombina [CIN] o el tiempo de protrombina [TP]) de los pacientes a los que se les administran anticoagulantes cumarínicos orales (ver sección 4.5). En los ensayos clínicos, el uso de anticoagulantes cumarínicos en pacientes tratados con Teysuno se ha asociado a un CIN alto y a hemorragia digestiva, diátesis hemorrágica, hematuria y anemia.

### Brivudina.

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con Teysuno. Se han reportado casos mortales después de la interacción con capecitabina. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con Teysuno. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de Teysuno (ver secciones 4.3 y 4.5).

En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con Teysuno, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de Teysuno. Se recomienda

acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

### Inductores de la DPD

Si se administrara un inductor de la DPD al mismo tiempo que Teysuno, puede que la exposición del 5-FU no llegara a su nivel de eficacia. Sin embargo no se puede evaluar la interacción entre un inductor de la DPD y Teysuno dado que actualmente no se conocen inductores de la DPD.

### **Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD):**

La actividad de la DPD **determina** la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de aumentar la dosis.

### Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con Teysuno (ver sección 4.3).

### Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

### Pruebas para la deficiencia de DPD

Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento con Teysuno, a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

### Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen *DPYD* antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.

Hay cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A [también conocida como DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen *DPYD* (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen *DPYD* (como las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen *DPYD* en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen *DPYD* en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de origen africano(-americano) o asiático.

#### Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre  $\geq 16$  ng/ml y  $< 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre  $\geq 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

#### Inestabilidad de microsatélites (IM)

Teysuno no se ha estudiado en pacientes de cáncer de estómago con IM. La asociación entre la sensibilidad al 5-FU y la IM en pacientes con cáncer de estómago no es clara y se desconoce la asociación entre Teysuno y la IM en el cáncer de estómago.

#### Hipoabsorción/intolerancia a la glucosa/galactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Otras fluoropirimidinas orales

No se dispone de ensayos clínicos que comparen Teysuno con otros compuestos orales de 5-FU. Por lo tanto, Teysuno no puede utilizarse como sustituto de otro medicamento oral de 5-FU.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción en pacientes adultos ni pediátricos.

#### Brivudina

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropirimidinas (p.e. capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por la brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente mortal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con Teysuno (ver secciones 4.3 y 4.4). Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con Teysuno. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de Teysuno.

#### Otras fluoropirimidinas

La administración conjunta de otras fluoropirimidinas como capecitabina, 5-FU, tegafur o flucitosina puede ocasionar una toxicidad añadida y está contraindicada. Se recomienda un periodo de lavado

mínimo de 7 días entre la administración de Teysuno y otra fluoropirimidina. Si se ha de administrar Teysuno después de otro medicamento fluoropirimidínico, ha de respetarse el periodo de lavado descrito en la ficha técnica de dicho medicamento.

#### Inhibidores de la CYP2D6

Dado que CYP2A6 es la principal enzima responsable de la conversión del tegafur en 5-FU, se debe evitar la administración conjunta de Teysuno y un inhibidor conocido de la CYP2A6, ya que podría disminuir la eficacia de Teysuno (ver sección 5.2).

#### Folinato/ácido folínico

No existen datos acerca del uso simultáneo de ácido folínico con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino. No obstante los metabolitos del folinato/ácido folínico forman una estructura terciaria con la timidilato sintasa y el monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), que puede aumentar la citotoxicidad del 5-FU. Se recomienda precaución ya que se sabe que el ácido folínico aumenta la actividad del 5-FU.

#### Nitroimidazoles, como el metronidazol o el misonidazol

No existen datos acerca del uso simultáneo de nitroimidazoles con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino. No obstante, los nitroimidazoles pueden reducir el aclaramiento del 5-FU, y de esta manera aumentar los niveles plasmáticos de 5-FU. Se recomienda precaución ya que su administración simultánea puede aumentar la toxicidad de Teysuno.

#### Metotrexato

No existen datos acerca del uso simultáneo de metotrexato con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino. Sin embargo, la forma poliglutamilada del metotrexato inhibe la timidilato sintasa y la dihidrofolato reductasa, lo que puede aumentar la citotoxicidad del 5-FU. Se recomienda precaución ya que su administración simultánea puede aumentar la toxicidad de Teysuno.

#### Clozapina

No existen datos acerca del uso simultáneo de clozapina con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino. Sin embargo y debido a posibles efectos farmacodinámicos aditivos (mielotoxicidad), se recomienda precaución ya que la administración conjunta puede aumentar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de Teysuno.

#### Cimetidina

No existen datos acerca del uso simultáneo de cimetidina con el tratamiento de Teysuno en combinación con cisplatino. No obstante, su administración conjunta puede reducir el aclaramiento, lo que haría aumentar los niveles plasmáticos de 5-FU. Se recomienda precaución ya que su administración simultánea puede aumentar la toxicidad de Teysuno.

#### Anticoagulantes cumarínicos

Teysuno aumentó la actividad de un anticoagulante cumarínico. Se recomienda precaución ya que la administración simultánea de Teysuno y un anticoagulante cumarínico puede aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 4.4).

#### Fenitoína

Las fluoropirimidinas pueden aumentar la concentración plasmática de fenitoína si se administra de manera simultánea con fenitoína, lo que provocaría la toxicidad de la fenitoína. Se recomienda un seguimiento frecuente de los niveles plasmáticos de fenitoína si se administra junto con Teysuno. Si

está indicado, la dosis de fenitoína se debe ajustar conforme a la ficha técnica de la fenitoína. Se deben tomar las medidas adecuadas si se manifiesta toxicidad debida a la fenitoína.

#### Otras

Sobre la base de datos no clínicos, el alopurinol podría reducir la actividad antitumoral debido a la inhibición de la fosforilación del 5-FU. Por lo tanto, se debe evitar la administración conjunta de Teysuno y alopurinol.

#### Alimentos

La administración de Teysuno con una comida redujo la exposición al oteracilo y al gimeracilo, con un efecto más pronunciado en el caso del oteracilo que del gimeracilo (ver sección 5.2). Teysuno debe tomarse con agua, al menos una hora antes o una hora después de las comidas (ver sección 4.2).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con este medicamento.

Todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben adoptar medidas anticonceptivas durante todo el tratamiento y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento con Teysuno.

#### Embarazo

Teysuno está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3). Se han notificado algunos casos de anomalías fetales. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Igual que con otras fluoropirimidinas, la administración de Teysuno provocó embrioletalidad y teratogenicidad en animales (ver sección 5.3). Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Teysuno, se debe interrumpir el tratamiento y explicarle el riesgo potencial para el feto. Se debe considerar la posibilidad del consejo genético.

#### Lactancia

Teysuno está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si Teysuno o sus metabolitos se excretan en la leche humana. En los datos toxicológicos y farmacodinámicos en animales se ha observado la excreción de Teysuno o sus metabolitos en la leche (si desea más detalles, consulte la sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo para el recién nacido/lactante. Se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con Teysuno.

#### Fertilidad

No se disponen datos sobre el efecto de Teysuno en combinación con cisplatino en la fertilidad humana. Estudios no clínicos han revelado que Teysuno no parece afectar a la fertilidad de los machos o hembras de rata (ver sección 5.3).

Consulte la ficha técnica del cisplatino para conocer los efectos del cisplatino sobre la fertilidad, el embarazo y la lactancia.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Teysuno influye moderadamente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que el cansancio, el mareo, la visión borrosa y las náuseas son reacciones adversas comunes de Teysuno en combinación con cisplatino.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La totalidad del perfil de seguridad de Teysuno en combinación con cisplatino se basa en los datos de un estudio clínico de 593 pacientes con cáncer de estómago avanzado que siguieron este tratamiento. Por otra parte, se dispone de experiencia de farmacovigilancia en más de 866.000 pacientes asiáticos (japoneses en su mayoría).

Entre 593 pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino, los efectos adversos graves más comunes (grado 3 o mayor, con una frecuencia de un 10% como mínimo) fueron neutropenia, anemia y cansancio.

##### Tabla de reacciones adversas

A continuación se utilizan los siguientes encabezamientos para clasificar las reacciones adversas según su frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las frecuencias de las reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes provienen de los 593 pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino en ensayos clínicos. Las frecuencias de las reacciones adversas raras y muy raras relevantes desde el punto de vista médico provienen de la experiencia de farmacovigilancia de 866.000 pacientes asiáticos (en su mayoría japoneses) que siguieron un tratamiento basado en Teysuno. Cada término se presenta únicamente en su categoría más común.



Tabla 7: Reacciones adversas notificadas en orden decreciente de gravedad en cada grupo de frecuencias

Grupos sistémicos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros/Muy raros
Infecciones e infestaciones			Septicemia, septicemia neutropénica, neumonía, infección, choque septicémico, nasofaringitis, herpes oral, infección de las vías respiratorias altas, faringitis, rinitis, bacteriemia, candidiasis, forúnculo, paroniquia, pielonefritis aguda, infección de las vías respiratorias bajas, infección dental, infección urinaria	Reactivación de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Hemorragia tumoral, dolor asociado al cáncer	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia	Linfopenia, neutropenia febril	Pancitopenia, aumento del tiempo de protrombina, descenso del tiempo de protrombina, aumento del cociente internacional normalizado, granulocitosis, eosinofilia, hipoprotrombinemia, leucocitosis, linfocitosis, descenso del número de monocitos, aumento del número de monocitos, trombocitemia	Coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hemorragia adrenal	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación, hiponatremia, hipopotasiemia, hipomagnesiemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, hiperpotasiemia	Aumento de la concentración plasmática de fosfatasa alcalina, descenso de la concentración plasmática de lactato deshidrogenasa, hipofosfatemia, hiperglucemia, hipermagnesiemia, hipoproteinemia, gota, hiperglobulinemia, hiperlipidemia, descenso de la ingesta oral	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Inquietud, confusión, trastornos de la personalidad, ansiedad, depresión, alucinaciones, descenso de la libido, inhibición sexual	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	Mareos, cefalalgia, disgeusia	Accidente cerebrovascular, síncope, afasia, ataxia, infarto cerebelar, trastornos cerebrovasculares, convulsiones, accidente isquémico, hemiparesia, pérdida de consciencia, neuritis acústica, ageusia, trastornos del equilibrio, sensación de quemazón, hormigueo, problemas de memoria, encefalopatía metabólica, parosmia, somnolencia, temblor	Leucoencefalopatía, anosmia
Trastornos oculares		Trastornos visuales, trastornos lacrimales, trastornos oculares, conjuntivitis, Trastorno corneal <sup>b</sup>	Eritema de los párpados, alergia ocular, ptosis	

<b>Grupos sistémicos<sup>a</sup></b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raros/Muy raros</b>
Trastornos del oído y del laberinto		Hipoacusia, sordera	Vértigo, taponamiento, molestias en el oído	
Trastornos cardíacos			Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, infarto agudo de miocardio, fibrilación cardíaca, taquicardia, palpitaciones	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda, hipertensión, hipotensión	rubefacción, choque hipovolémico, trombosis de las arterias de las extremidades, trombosis de la arteria ilíaca, flebitis, sofoco, hipotensión ortostática, tromboflebitis, hematoma, hiperemia, trombosis de la vena pélvica, flebitis superficial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, epistaxis, hipo, tos	Embolia pulmonar, disfonía, dolor faringolaríngeo, tos productiva, rinorrea, disnea de esfuerzo, congestión nasal, eritema faríngeo, hemorragia de las vías respiratorias, rinitis alérgica	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento	Dolor abdominal, estomatitis, inflamación gastrointestinal, hemorragia digestiva, disfagia, molestias abdominales, dispepsia, flatulencia, xerostomia	Ascitis, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, esofagitis, infección gastrointestinal, íleo, edema labial, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, hipersecreción salivar, arcadas, aerofagia, rectorragia, queilitis, eructos, úlcera gástrica, trastorno gastrointestinal, glosodinia, espasmo esofágico, dolor oral, gastritis por reflujo, fibrosis retroperitoneal, alteraciones de las glándulas salivales, fragilidad dental	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia, aumento de la actividad de la alanina aminotransferasa y disminución de la de la aspartato aminotransferasa	Aumento de la $\gamma$ -glutamilttransferasa, resultados anormales de las pruebas de actividad hepática	Insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperpigmentación cutánea, exantema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, xerodermia, alopecia, prurito	Hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, exantema exfoliativo, trastornos de la pigmentación, decoloración cutánea, dermatitis alérgica, ampolla de sangre, hipertrichosis, aumento de la tendencia a la equimosis, onicotrofia, eritema migratorio necrolítico, sudores nocturnos, púrpura, exfoliación cutánea, reacción cutánea	Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica, reacciones fotosensibles, trastornos ungueales
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor osteomuscular	Dolor en las extremidades, espasmos, artralgia, debilidad muscular, dorsalgia, dolor de cuello, ostealgia, hinchazón de las articulaciones, molestias en las extremidades, rigidez muscular	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal, aumento de la creatinina plasmática, descenso de la tasa de filtración glomerular, aumento de la urea plasmática	Nefropatía tóxica, insuficiencia renal, descenso de la creatinina plasmática, polaquiuria, aumento de la creatinina plasmática, hematuria, oligouria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Mastodinia, impotencia, telodinia	

Grupos sistémicos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros/Muy raros
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio, astenia	Adelgazamiento, fiebre, inflamación de las mucosas, edema periférico, escalofríos	Dolor, edema, malestar general, fallo multiorgánico, reacción en el lugar de la inyección, dolor torácico, edema facial, molestias en el pecho, saciedad precoz, sensación de frío, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, decaimiento, aumento de peso	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Contusión, error en la medicación	
<p><sup>a</sup>Se han colocado de diferente manera las reacciones adversas del grupo SOC (del inglés System Organ Class, Clasificación por grupos y sistemas) para asignarlas al grupo SOC clínicamente relevante en relación con el órgano de referencia.</p> <p>Ciertos términos preferidos de MedDRA que se consideraron clínicamente similares se han agrupado bajo un único término.</p> <p><sup>b</sup> Incluyendo defecto epitelial corneal, erosión corneal, lesión corneal, opacidad corneal, perforación corneal, queratitis, queratitis punteada, queratitis ulcerativa, deficiencia de células madre en la zona limbar, reducción de la agudeza visual, alteración visual y visión borrosa.</p>				

#### Otros estudios clínicos con Teysuno en combinación con cisplatino

A pesar de que los estudios de Teysuno en combinación con cisplatino que se llevaron a cabo en Japón utilizaron dosis y pautas posológicas diferentes al tratamiento referido en esta ficha técnica, el perfil de seguridad de todos estos estudios resultó similar y las toxicidades más frecuentes fueron de tipo hematológico y gastrointestinal, junto con cansancio y anorexia.

#### Experiencia de farmacovigilancia en los pacientes de cáncer de estómago

El perfil de seguridad de Teysuno del estudio de farmacovigilancia realizado en Japón con 4.177 pacientes de cáncer de estómago avanzado tratados con Teysuno resultó fundamentalmente similar a lo observado con este tratamiento en los estudios de registro japonés (p. ej las toxicidades más importantes fueron la leucocitopenia, la anorexia y las náuseas y los vómitos).

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Toxicidad ocular

Los términos relativos a la toxicidad ocular se han combinado de la siguiente manera. La única reacción adversa de grado 3 o mayor fue la reducción de la agudeza visual.

- Los trastornos visuales incluyen reacciones adversas como visión borrosa, diplopía, reducción de la agudeza visual y ceguera.
- Los trastornos lacrimales incluyen reacciones adversas de aumento del lagrimeo, xeroftalmia y dacriostenosis adquirida.
- Los trastornos oculares incluyen reacciones adversas de prurito ocular, hiperemia ocular, irritación ocular, trastorno ocular y sensación de cuerpos extraños en los ojos.

##### Neuropatía

Se ha observado neuropatía central y periférica en pacientes tratados con Teysuno en combinación con cisplatino. El término neuropatía periférica incluye las siguientes reacciones adversas notificadas: neuropatía sensorial periférica, parestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, polineuropatía, neurotoxicidad y disestesia.

#### Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

La comparación de la seguridad entre 71 pacientes de 70 años o mayores (pacientes de edad avanzada) y 450 pacientes menores de 70 años tratados con Teysuno en combinación con cisplatino en el estudio FLAGS mostró una mayor incidencia entre los pacientes de 70 años o mayores de: las reacciones adversas de grado 3 o mayor (62% frente a 52%), de todas las reacciones adversas graves (30% frente a 19%) y de la tasa de abandono prematuro a causa de las reacciones adversas de Teysuno y cisplatino (21% frente a 12%) fueron mayores en pacientes de más de 70 años. Un análisis farmacocinético de la población demostró que la exposición al 5-FU tiende a aumentar con la edad, a pesar de que este aumento entra dentro del intervalo de la variabilidad individual. Estos cambios con la edad se relacionaron con los cambios en el funcionamiento renal medido en función del aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2).

### Sexo

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre hombres (N=382) y mujeres (N=139) en el estudio FLAGS.

### Pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4, y 5.2)

Se compararon 218 pacientes con insuficiencia renal leve al inicio del estudio (AC = 51 a 80 ml/min) con 297 pacientes con un funcionamiento renal normal al inicio del estudio (AC >80 ml/min) tratados con Teysuno en combinación con cisplatino en el estudio FLAGS señaló que no había diferencias clínicas importantes en cuanto a la seguridad entre los pacientes con insuficiencia renal leve y pacientes con un funcionamiento renal normal.

En un estudio llevado a cabo en pacientes con insuficiencia renal, las reacciones adversas más frecuentes ocurridas en todos los ciclos y en todas las cohortes fueron diarrea (57,6%), náuseas (42,4%), vómitos (36,4%), fatiga (33,3%) y anemia (24,2%). En este estudio, se trató a 7 pacientes con insuficiencia renal moderada con 20 mg de Teysuno/m<sup>2</sup> dos veces al día, mientras que 7 pacientes con insuficiencia renal grave recibieron Teysuno 20 mg/m<sup>2</sup> una vez al día. No se observaron toxicidades limitantes de dosis en el Ciclo 1 en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. La incidencia de efectos adversos del tipo trastornos de la sangre y del sistema linfático observada en todos los ciclos en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave fue 28,6% y 44,4%, respectivamente. La dosis para un paciente de la cohorte de insuficiencia grave se redujo a 13,2 mg/m<sup>2</sup> una vez al día al comienzo del Ciclo 12 debido a una reacción adversa (diarrea de grado 2) en el Ciclo 11.

### Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios con Teysuno en monoterapia ni en combinación con cisplatino en poblaciones pediátricas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

## **4.9 Sobredosis**

La dosis más alta de Teysuno administrada fue de 1.400 mg. Este paciente padeció leucopenia (Grado 3). Las manifestaciones notificadas de la sobredosis aguda fueron náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal, hemorragia, mielosupresión e insuficiencia respiratoria. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en las intervenciones médicas habituales, junto con intervenciones complementarias encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

No se conoce ningún antídoto en caso de sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, antimetabolitos. Código ATC: L01BC53.

#### Mecanismo de acción

Teysuno es un medicamento antineoplásico fluoropirimidínico oral. Consiste en una dosis fija de una combinación de tres principios activos: tegafur, que después de la absorción se convierte en el compuesto antineoplásico 5-FU; gimeracilo, un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) para evitar la degradación del 5-FU por el organismo, y oteracilo, un inhibidor de la orotato fosforribosiltransferasa (OPRT) que reduce la actividad del 5-FU en la mucosa gastrointestinal normal. La combinación de tegafur, gimeracilo y oteracilo se fijó en una relación molar de 1:0,4:1 como punto óptimo para mantener la exposición al 5-FU y así prolongar la actividad antitumoral, a la vez que se reduce la toxicidad del 5-FU en solitario.

Tegafur es un profármaco del 5-FU con una buena biodisponibilidad oral. Tras su administración oral, el tegafur va convirtiéndose de manera paulatina *in vivo* en 5-FU, fundamentalmente por la actividad de la enzima CYP2A6 en el hígado. La enzima DPD metaboliza el 5-FU en el hígado. El 5-FU se activa dentro de las células mediante fosforilación para dar lugar a su metabolito activo, el monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina (FdUMP). En presencia de folato reducido el FdUMP se une a la timidilato sintasa, que lleva a formar un complejo ternario que inhibe la síntesis de ADN. Además el trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP) se incorpora al ARN y provoca la interrupción de las funciones del ARN.

El gimeracilo inhibe el metabolismo del 5-FU al inhibir de manera selectiva y reversible la DPD, la principal enzima del metabolismo del 5-FU, de manera que las mayores concentraciones plasmáticas de 5-FU se consiguen administrando una dosis menor de tegafur.

Tras su administración oral, el oteracilo se distribuye en grandes concentraciones por los tejidos de un tubo digestivo normal, mientras que en estudios con animales se observaban concentraciones bastante más bajas en el plasma y los tejidos.

#### Efectos farmacodinámicos

En un estudio de ajuste de dosis que comparaba la tolerabilidad del 5-FU con la del Teysuno y tegafur + gimeracilo (sin oteracilo), en ausencia de oteracilo no se pudo alcanzar el nivel de dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> debido a la aparición de toxicidades limitantes de la dosis (diarrea de grado 3 en 2 pacientes y parada cardiorrespiratoria en 1 paciente) en el grupo del tegafur + gimeracilo. El perfil farmacocinético del 5-FU fue similar tanto en presencia como en ausencia de oteracilo.

La concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) media del 5-FU y los valores del área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) fueron 3 veces mayores con la administración de Teysuno que con la administración de tegafur solamente, a pesar incluso de que la dosis de Teysuno fue 16 veces menor (50 mg de tegafur) que la de tegafur en solitario (800 mg), lo que se atribuye a la acción inhibidora del gimeracilo sobre la DPD. La concentración plasmática máxima de uracilo se observó a las 4 horas, con una vuelta a los niveles iniciales aproximadamente 48 horas después de la dosis, lo que muestra el carácter reversible de la inhibición del gimeracilo sobre la DPD.

Un estudio del efecto de Teysuno sobre la repolarización cardiaca llevado a cabo con pacientes de cáncer avanzado cumplía los requisitos para ser calificado como estudio negativo de acuerdo con las directrices de la ICH (Conferencia Internacional de Armonización). No se observó ninguna relación constante entre los valores absolutos del intervalo QTcF o los cambios en relación con los valores iniciales y la concentración plasmática máxima de los compuestos de Teysuno.

## Eficacia clínica y seguridad

El tratamiento actual se estableció a partir de un estudio de fase I que evaluó cohortes de Teysuno y cisplatino de 30 mg/m<sup>2</sup> y 60 mg/m<sup>2</sup> (las toxicidades limitantes de la dosis [TLD] observadas fueron el cansancio, la diarrea y la deshidratación), 25 mg/m<sup>2</sup> y 60 mg/m<sup>2</sup>, y 25 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup>. A pesar de la ausencia de TLD en la última cohorte, la dosis de cisplatino no se elevó por encima de los 75 mg/m<sup>2</sup>.

En el estudio de fase III FLAGS, no se encontró ninguna relación aparente entre el AUC del 5-FU (grupo de Teysuno/cisplatino) y la concentración de 5-FU (grupo de 5-FU/cisplatino) durante el ciclo 1 y los resultados de eficacia de supervivencia global (SG) o de supervivencia sin progresión (SSP).

Se realizó un estudio de Fase I para evaluar la farmacocinética de los componentes de Teysuno y sus metabolitos en pacientes con cáncer con insuficiencia renal comparada a la de aquellos con función renal normal. En este estudio, la actividad antitumoral se midió mediante la mejor respuesta tumoral general. La mayoría (70,4%) de los pacientes tenían una Enfermedad Estable como mejor respuesta (basado en la evaluación del investigador usando los criterios RECIST) y 29,6% de los pacientes tenía una Enfermedad Progresiva como la mejor respuesta general. No se observaron toxicidades limitantes de dosis en el primer ciclo de tratamiento.

### Cáncer de estómago avanzado

Los datos del estudio clínico multicéntrico, multinacional (sin incluir Asia), aleatorizado, comparativo, abierto, de fase III (FLAGS) apoyan la administración de Teysuno en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de estómago avanzado. En este estudio, se aleatorizó una muestra de 521 pacientes a tratar con Teysuno (25 mg/m<sup>2</sup> por vía oral, dos veces al día durante 21 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días) y cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez cada 4 semanas) y una muestra de 508 pacientes a tratar con 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 horas por infusión intravenosa continua los días del 1 al 5, en ciclos de 4 semanas) y cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa el día 1, en ciclos de 4 semanas). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: Datos demográficos y características de los pacientes al inicio del estudio FLAGS

	<b>Teysuno + cisplatino (N=521)</b>	<b>5-FU + cisplatino (N=508)</b>
Sexo, n (%)		
Hombres	382 (73)	347 (68)
Mujeres	139 (27)	161 (32)
Edad, años		
Mediana (intervalo)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Raza, n (%)		
Blanca		
Negra o afroamericana	447 (86)	438 (86)
Asiática	5 (1.0)	7 (1.4)
Indios originarios de EE.UU y Alaska	4 (0.8)	4 (0.8)
Otras	4 (0.8)	6 (1.2)
Otras	61 (12)	53 (10)
Estado general (ECOG), n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Ubicación de la lesión principal, n (%)		
Estómago	438 (84)	417 (82)
Unión gastroesofágica	82 (16)	88 (17)
Ambas	1 (0.2)	3 (0.6)
Enfermedad metastásica, n (%)		
≥2 focos metastásicos	497 (95)	488 (96)
≥2 focos metastásicos	340 (65)	327 (64)

Para el criterio de valoración principal de la supervivencia global, Teysuno en combinación con cisplatino resultó ser no-inferior a 5-FU en combinación con cisplatino (ver tabla 9). En el momento del análisis primario, el seguimiento de la mediana para la supervivencia global en el grupo completo de análisis fue de 18,3 meses.

Tabla 9: supervivencia global y supervivencia sin progresión en FLAGS

Criterios Población	Teysono + cisplatino		5-FU + cisplatino		Cociente de riesgos [IC=95%]
	N	Mediana en meses [IC=95%]	N	Mediana en meses [IC=95%]	
Supervivencia global					
Intención de tratar	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Grupo completo de análisis	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Supervivencia sin progresión					
Grupo completo de análisis	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

Grupo completo de análisis = todos los pacientes aleatorizados, tratados y analizados según su asignación (población primaria de análisis)

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha eximido de la obligación de enviar los resultados de los estudios con Teysuno en todos los subgrupos de población pediátrica con adenocarcinoma gástrico (ver sección 4.2 para consultar su uso pediátrico).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tres estudios evaluaron la farmacocinética con dosis única y dosis múltiple de Teysuno en combinación con cisplatino. Se realizaron dieciocho estudios farmacocinéticos adicionales utilizando el tratamiento pertinente en monoterapia. Todos los estudios se llevaron a cabo en pacientes con cáncer.

### Absorción

Tras la administración de una dosis única de 50 mg de Teysuno (expresada en contenido de tegafur) en seres humanos (aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup> según un área de superficie corporal de 1,56 m<sup>2</sup> a 2,10 m<sup>2</sup> para un paciente típico; N=14), la mediana del T<sub>máx</sub> para los componentes de Teysuno, tegafur, gimeracilo y oteracilo, fue de 0,5, 1,0 y 2,0 horas, respectivamente, y la media ± la desviación estándar (DE) del AUC<sub>0-∞</sub> y de la C<sub>máx</sub> fue de 14.595 ± 4.340 ng·hr/ml y 1.762 ± 279 ng/ml para el tegafur, 1.884 ± 640 ng·hr/ml y 452 ± 102 ng/ml para el gimeracilo, y 556 ± 281 ng·hr/ml y 112 ± 52 ng/ml para el oteracilo. La mediana de T<sub>máx</sub> para el 5-FU fue de 2,0 horas y la media del AUC<sub>0-∞</sub> y de la C<sub>máx</sub> fue 842 ± 252 ng·hr/ml y 174 ± 58 ng/ml. Los niveles de tegafur, gimeracilo, oteracilo y 5-FU se pudieron cuantificar hasta 10 horas después de la dosis. Tras la administración de dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>, las condiciones de equilibrio para el tegafur, el gimeracilo y el oteracilo se alcanzaron, como muy tarde, el día 8.

Tras la administración de múltiples dosis (30 mg/m<sup>2</sup>, expresados como contenido en tegafur, dos veces al día durante 14 días; N=10), la mediana de T<sub>máx</sub> para tegafur, gimeracilo y oteracilo fue de 0,8, 1,0 y 2,0 horas, respectivamente, y la correspondiente media ± DE del AUC<sub>(0-12h)</sub> y de la C<sub>máx</sub> fue de 19.967 ± 6.027 ng·hr/ml y 2.970 ± 852 ng/ml para el tegafur, 1.483 ± 527 ng·hr/ml y 305 ± 116 ng/ml para el gimeracilo, y 692 ± 529 ng·hr/ml y 122 ± 82 ng/ml para el oteracilo. La mediana de T<sub>máx</sub> del 5-FU fue de 2,0 horas y la media ± DE del AUC<sub>(0-12h)</sub> y de la C<sub>máx</sub> fue 870 ± 405 ng·hr/ml y 165 ± 62 ng/ml, respectivamente.

Los resultados de la administración de Teysuno con alimentos mostraron un descenso del  $AUC_{0-\infty}$  del oteracilo de aproximadamente el 71% y de aproximadamente un 25% en el caso del gimeracilo, comparados con los resultados en ayunas. La administración conjunta de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) redujo el efecto de la comida sobre la farmacocinética del oteracilo, pero de manera suficiente para negar por completo el efecto de la comida. Hubo un descenso del 15% en el  $AUC_{0-\infty}$  del 5-FU con alimentos, en relación con los resultados obtenidos en ayunas. La presencia de alimentos no alteró la exposición del tegafur (lo que demuestra que no existe un efecto debido a la comida).

La media del  $AUC_{0-\infty}$  y de la  $C_{m\acute{a}x}$  del 5-FU fue aproximadamente 3 veces mayor tras la administración de Teysuno (50 mg expresados en contenido de tegafur) que tras la administración de tegafur solo (800 mg), mientras que los valores del  $AUC_{0-\infty}$  y de la  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito del 5-FU,  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL), fueron aproximadamente entre 15 y 22 veces más bajos tras la administración de Teysuno que tras la administración de tegafur.

El oteracilo contenido en Teysuno no afectó a la farmacocinética del 5-FU, el tegafur, el gimeracilo, el FBAL o el uracilo. El principio activo gimeracilo no tuvo efectos sobre la farmacocinética del tegafur.

### Distribución

Los valores de unión a proteínas del oteracilo, el gimeracilo, el 5-FU y el tegafur fueron 8,4%, 32,2%, 18,4%, y 52,3% respectivamente. La unión a las proteínas en suero humano no dependió de la concentración en un intervalo de 0,1  $\mu\text{g/ml}$  a 1,0  $\mu\text{g/ml}$  para el oteracilo y el gimeracilo y 5-FU y de 1,2  $\mu\text{g/ml}$  a 11,8  $\mu\text{g/ml}$  para el tegafur.

No se dispone de datos clínicos de la distribución de compuestos radiomarcados de Teysuno. A pesar de no existir datos intravenosos para Teysuno en seres humanos, el volumen de distribución puede estimarse de manera aproximada a partir del volumen de distribución aparente y de los datos de eliminación urinaria como 16  $\text{l/m}^2$ , 17  $\text{l/m}^2$ , y 23  $\text{l/m}^2$  para el tegafur, el gimeracilo y el oteracilo, respectivamente.

### Biotransformación

La principal ruta metabólica del tegafur consiste en su conversión a 5-FU mediante la enzima CYP2A6 en el hígado, mientras que el gimeracilo resultó ser estable en homogeneizado de hígado humano (fracción S9) junto con la sal de litio de 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS, un cofactor de la sulfotransferasa) o la forma reducida del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH). Basándose en los resultados de los estudios *in vitro*, los jugos gástricos degradan una parte del oteracilo de manera no enzimática hasta 5-azauracilo (5-AZU) y posteriormente es convertido en ácido cianúrico (AC) en el tubo digestivo. El 5-AZU y el AC no inhiben la actividad de la enzima OPRT. Debido a su baja permeabilidad, sólo se metaboliza una pequeña cantidad del oteracilo en el hígado.

La evaluación *in vitro* utilizando microsomas hepáticos indicó que ni el tegafur, ni el gimeracilo, ni el oteracilo mostraron un efecto inhibitorio en las actividades de las isoformas de las enzimas del citocromo P450 ensayadas (CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4).

La evaluación *in vitro* utilizando cultivos de hepatocitos humanos señaló que el tegafur (0,7-70  $\mu\text{M}$ ), el gimeracilo (0,2-25  $\mu\text{M}$ ) y el oteracilo (0,04-4  $\mu\text{M}$ ) tenían poco o ningún efecto inductor de la actividad metabólica de las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5.

Utilizando la concentración plasmática de uracilo para evaluar la actividad de la DPD en los estudios clínicos, no se observaron cambios destacados en las concentraciones plasmáticas de uracilo tras la administración de una dosis única de 800 mg de tegafur, mientras que dichas concentraciones aumentaron notablemente tras la administración de una dosis única de 50 mg de Teysuno (lo que refleja la inhibición de la DPD por parte del gimeracilo). Después de administrar tanto una dosis única (50 mg) como una múltiple (30  $\text{mg/m}^2$  dos veces por día) de Teysuno en seres humanos, las concentraciones máximas de uracilo que señalan la inhibición de la DPD se midieron



aproximadamente 4 horas después de la toma de la dosis. La inhibición fue similar tanto con la administración de dosis única como con la dosis múltiple. Las concentraciones plasmáticas de uracilo volvieron a los niveles iniciales aproximadamente 48 horas después de la administración de las dosis, lo que refleja el carácter reversible de la inhibición de la DPD por parte del gimeracilo.

### Eliminación

En seres humanos, la semivida de eliminación terminal aparente ( $T_{1/2}$ ) del 5-FU observada tras la administración de Teysuno (que contiene tegafur, un profármaco del 5-FU) fue más larga (aproximadamente 1,6 - 1,9 horas) que la notificada anteriormente para la administración intravenosa de 5-FU (10 a 20 minutos). Después de una dosis única de Teysuno, se registraron valores de  $T_{1/2}$  de entre 6,7 y 11,3 horas para el tegafur, entre 3,1 y 4,1 horas para el gimeracilo y entre 1,8 y 9,5 horas para el oteracilo.

Tras una dosis única de Teysuno, aproximadamente entre el 3,8% y el 4,2% del tegafur administrado, entre el 65% y el 72% del gimeracilo administrado y entre el 3,5% y el 3,9% del oteracilo administrado se eliminó sin ninguna modificación en la orina. En cuanto a los metabolitos, entre el 9,5% y el 9,7% del tegafur administrado se eliminó por la orina en forma de 5-FU y aproximadamente entre el 70% y el 77% se transformó en FBAL, lo que representa aproximadamente entre un 83% y un 91% de la dosis de Teysuno administrada (tegafur + 5-FU + FBAL). El gimeracilo no afectó al aclaramiento renal de tegafur, FBAL o 5-FU tras una administración de Teysuno, una vez comparado con el aclaramiento posterior a la administración de tegafur en solitario.

### Linealidad/ no linealidad

En un estudio japonés de fase I que utilizó 5 grupos de dosis con valores entre 25 mg/persona y 200 mg/persona, se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición al tegafur, al gimeracilo y al oteracilo. No obstante, el aumento de la exposición al 5-FU tendía a ser mayor a la proporción a medida que se aumentaba la dosis de tegafur.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético de poblaciones de los principios activos de Teysuno y sus metabolitos para evaluar la influencia de diversos factores, como el sexo, la edad, los alimentos, la etnia (caucásica y asiática), el funcionamiento renal y el funcionamiento hepático en 315 pacientes. El funcionamiento renal, expresado como el aclaramiento de creatinina, fue el principal factor que influía sobre la exposición al gimeracilo y al 5-FU. A peor funcionamiento renal se observó una mayor exposición al 5-FU en situación de equilibrio. Este análisis ha demostrado también que la tendencia en los cambios observados en la farmacocinética de Teysuno a medida que aumenta la edad, está relacionada con los cambios en la actividad renal, medida como el aclaramiento de creatinina.

### Insuficiencia renal

En un estudio de monoterapia de Teysuno de fase I que investigó la farmacocinética de los principios activos y los metabolitos de Teysuno en los pacientes con y sin insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal leve ( $AC = 51$  a  $80$  ml/min), que recibían la misma dosis en monoterapia ( $30$  mg/m<sup>2</sup> dos veces por día, la dosis máxima tolerada en monoterapia) que los pacientes con un funcionamiento renal normal ( $AC > 80$  ml/min) mostraron un aumento del  $AUC_{0-\infty}$  media del 5-FU en comparación con los pacientes sin insuficiencia. Los pacientes con insuficiencia renal moderada ( $AC = 30$  a  $50$  ml/min), que recibieron una dosis reducida de  $20$  mg/m<sup>2</sup> dos veces por día, no mostraron un aumento significativo en el  $AUC_{0-\infty}$  media del 5-FU en comparación con el grupo con una actividad renal normal. El aumento de la exposición del 5-FU en pacientes con insuficiencia renal moderada en este estudio, junto con los resultados de la simulación en el análisis de farmacocinética de poblaciones sugieren que una dosis de Teysuno de  $25$  mg/m<sup>2</sup> dos veces por día en pacientes con insuficiencia renal moderada podría lograr concentraciones plasmáticas de 5-FU similares a las observadas en pacientes sin insuficiencia renal que reciben  $30$  mg/m<sup>2</sup> dos veces por día en monoterapia y también los que padecen insuficiencia renal moderada que reciben  $20$  mg/m<sup>2</sup> dos veces por día.

Tras una dosis reducida de Teysuno de 20 mg/m<sup>2</sup> administrada una vez al día en el grupo con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min), los valores del área bajo la curva de tiempo 0 a infinito (AUC<sub>0-inf</sub>) de una dosis única y los de AUC<sub>0-τ</sub> de dosis múltiples para 5-FU fueron aproximadamente 2 veces mayores en el grupo con insuficiencia renal grave comparado a los observados en el grupo con función renal normal que recibía 30 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. Por tanto, se espera que la exposición diaria a 5-FU sea comparable en estos grupos, ya que la exposición diaria en los pacientes del grupo con insuficiencia renal grave se basa en la administración de Teysuno una vez al día, mientras que la exposición a 5-FU en los pacientes con función renal normal se basa en la administración de Teysuno dos veces al día. Sin embargo, hay que destacar que la exposición a 5-FU puede ser variable e inesperadamente mayor en pacientes con insuficiencia renal grave debido al impacto de las fluctuaciones en la función renal de estos pacientes.

### Insuficiencia hepática

No se encontraron diferencias significativas en las AUC de 5-FU, tegafur, gimeracilo, y oteracilo después de una administración de Teysuno en dosis única o en dosis múltiple de 30 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en comparación con las de pacientes con una actividad hepática normal. Después de la administración en dosis única, el grupo con insuficiencia hepática grave mostró un descenso estadísticamente significativo de la C<sub>máx</sub> de 5-FU y gimeracilo en comparación con el grupo sin insuficiencia; sin embargo esta diferencia no se manifestó tras la administración en dosis múltiple.

### Diferencias étnicas

Un estudio de fase I investigó la farmacocinética de Teysuno en monoterapia en pacientes asiáticos (chinos/malayos) y de raza blanca (estadounidenses). De acuerdo con la menor actividad de la CYP2A6 en los pacientes asiáticos, el AUC<sub>0-12</sub> de tegafur fue más alta y la T<sub>1/2</sub> mayor en el grupo asiático. Los valores del AUC<sub>0-12</sub> de gimeracilo y uracilo eran comparables en ambos grupos, lo que sugiere que la inhibición de la DPD es similar para el grupo asiático y en el grupo de raza blanca. La exposición a 5-FU tampoco arrojó diferencias significativas desde el punto de vista estadístico entre los dos grupos. El AUC<sub>0-12</sub> de oteracilo en el grupo asiático fue aproximadamente la mitad del valor encontrado en el grupo de raza blanca; no obstante esta diferencia no es significativa desde el punto de vista estadístico debido a su gran variabilidad individual.

Estudios llevados a cabo con pacientes japoneses han sugerido un efecto del polimorfismo de CYP2A6\*4 en la farmacocinética de Teysuno. Aunque las variantes de CYP2A6 se asocian con la variabilidad farmacocinética de tegafur, el AUC de gimeracilo, que se ve afectado por el funcionamiento renal, es el elemento clave para explicar la variabilidad de la farmacocinética de 5-FU. En el estudio de fase III (FLAGS), el AUC de tegafur resultó notablemente mayor en pacientes con el alelo CYP2A6\*4; sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en el AUC de 5-FU ni en la incidencia de las reacciones adversas. Por lo tanto, las diferencias en el polimorfismo entre poblaciones asiáticas y de raza blanca no parecen ser la pieza clave en las diferencias de la dosis máxima tolerada entre poblaciones. De todas maneras, los escasos datos disponibles sobre el genotipo CYP2A6\*4/\*4 en pacientes japoneses tratados con Teysuno sugieren un descenso importante de los niveles de 5-FU en esta subpoblación. No se puede proporcionar una recomendación de dosis para esta subpoblación. El alelo CYP2A6\*4 es raro en la población de raza blanca.

### Poblaciones pediátricas

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de Teysuno en pacientes pediátricos o adolescentes.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad con repetición de dosis en ratas, perros y monos produjeron cambios típicamente asociados con la administración de medicamentos antineoplásicos y provocaron efectos citotóxicos en las poblaciones de células de división rápida, como anemia, descenso de la actividad del sistema inmunitario y el aparato digestivo, interrupción de la espermatogénesis y atrofia de los órganos reproductores en machos y hembras.

El tratamiento con Teysuno produjo diversas reacciones cutáneas en ratas (queratosis de la almohadilla plantar y la cola) y perros (costras y erosiones cutáneas). Asimismo, tras la administración de dosis repetidas, se observó hiperpigmentación cutánea y ocular y opacidad corneal en perros y cataratas en ratas. Estas reacciones fueron reversibles.

Teysuno no parece afectar a la fertilidad de machos o hembras de rata; sin embargo, la administración en cualquier momento después de la concepción dio lugar a diversas anomalías externas, viscerales y esqueléticas del feto en ratas y conejos. Por lo tanto existe un alto riesgo de padecer toxicidad a dosis clínicas, principalmente a consecuencia del tegafur (5-FU) y del oteracilo en menor medida.

Teysuno no tuvo efectos carcinógenos en ratas ni en ratones. Teysuno no manifestó mutagenidad en el ensayo *in vitro* Ames. Teysuno mostró clastogenidad *in vitro* en células pulmonares de hámster chino, mientras que *in vivo* mostró clastogenidad débil en médula ósea de ratón.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Contenido de la cápsula

Lactosa monohidratada  
Estearato de magnesio

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Laurilsulfato de sodio  
Talco

#### Tinta de impresión

Oxido de hierro rojo (E172)  
Oxido de hierro amarillo  
Carmín de índigo (E132)  
Cera de carnauba  
Goma laca blanqueada  
Monooleato de glicerilo

### 6.2 Incompatibilidades

No aplicables.

### 6.3 Período de validez

5 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blísteres opacos de PCTFE/PVC/Al que contienen 14 cápsulas cada uno. Cada envase contiene 42 cápsulas u 84 cápsulas.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Debe lavarse las manos después de manipular las cápsulas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 14 de marzo 2011  
Fecha de la última renovación: 19 noviembre 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA  
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Nordic Pharma  
Tolweg 15  
3741 LM Baarn  
Holanda

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier autorización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **Cartonaje**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg cápsulas duras  
tegafur/gimeracilo/oteracilo

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 15 mg de tegafur, 4,35 mg de gimeracilo y 11,8 mg de oteracilo (en forma de sal).

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsulas duras

42 cápsulas

84 cápsulas

126 cápsulas

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

< PC: SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg cápsulas  
*tegafur/gimeracilo/oteracilo*

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nordic Group B.V.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### Cartonaje

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg cápsulas duras  
*tegafur/gimeracilo/oteracilo*

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 20 mg de tegafur, 5,8 mg de gimeracilo y 15,8 mg de oteracilo (en forma de sal).

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.

Para mayor información, consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

42 cápsulas

84 cápsulas

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

< PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg cápsulas  
*tegafur/gimeracilo/oteracilo*

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nordic Group B.V.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO

### Prospecto: información para el usuario Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg cápsulas duras tegafur/gimeracilo/oteracilo

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Teysuno y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Teysuno
3. Cómo tomar Teysuno
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Teysuno
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Teysuno y para qué se utiliza**

Teysuno contiene los principios activos tegafur, gimeracilo y oteracilo.

Teysuno pertenece al grupo de medicamentos de las fluoropirimidinas conocidos como “fármacos antineoplásicos”, que detienen el crecimiento de células cancerosas.

Los médicos recetan Teysuno para tratar a adultos con cáncer de estómago (gástrico) avanzado y se toma junto con cisplatino, otro fármaco anticancerígeno.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Teysuno**

##### **No use Teysuno si:**

- es alérgico al tegafur, al gimeracilo, al oteracilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- está tomando otro medicamento anticancerígeno del grupo de las fluoropirimidinas como fluorouracilo y capecitabina, o ha sufrido reacciones graves e inesperadas a causa de las fluoropirimidinas;
- sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD);
- está embarazada o en periodo de lactancia;
- padece trastornos sanguíneos graves;
- presenta enfermedad renal que requiere diálisis;
- si está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

##### **Advertencias y precauciones**

- Consulte a su médico antes de empezar a tomar Teysuno si padece:
  - trastornos sanguíneos;



- enfermedad del riñón;
- problemas gastrointestinales como dolores, diarrea, vómitos o deshidratación;
- trastornos oculares, como el “ojo seco” o lagrimeo excesivo;
- una infección actual o previa del hígado por el virus de la hepatitis B, ya que es posible que su médico desee someterle a un control más estricto;
- una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD);
- si es familiar de una persona con deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

**Deficiencia de DPD:** la deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que esté en tratamiento con ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma Teysuno, tendrá un mayor riesgo de padecer efectos adversos graves (indicados en la sección 4, Posibles efectos adversos). Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tiene ninguna actividad de la enzima, no debe tomar Teysuno. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial), es posible que el médico le prescriba una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, todavía podrían producirse efectos adversos graves y potencialmente mortales.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de Teysuno en niños menores de 18 años.

### **Uso de Teysuno con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

**No debe tomar brivudina (un medicamento antiviral para el tratamiento de herpes zóster o varicela) al mismo tiempo que recibe tratamiento con Teysuno (incluyendo cualquier periodo de descanso cuando no está tomando ningún comprimido de Teysuno). Si ha tomado brivudina debe esperar al menos 4 semanas después de acabar brivudina antes de empezar a tomar Teysuno. Ver también la sección “No use Teysuno”.**

También tiene que tener un cuidado especial si está tomando alguno de estos medicamentos:

- otras fluoropirimidinas como flucitosina, un fármaco antifúngico. Teysuno no puede sustituirse por otras fluoropirimidinas por vía oral;
- inhibidores de la enzima CYP2A6, que activa Teysuno, como la tranilcipromina o el metoxaleno;
- ácido fólico (a menudo se usa en quimioterapia junto con metotrexato);
- medicamentos anticoagulantes derivados de la cumarina como la warfarina
- medicamentos anticonvulsivos para evitar convulsiones o temblores, como la fenitoína;
- medicamentos para el tratamiento de la gota, como el alopurinol.

### **Uso de Teysuno con alimentos y bebidas**

Teysuno debe tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

### **Embarazo y lactancia**

Antes de iniciar el tratamiento, debe informar a su médico o farmacéutico si se encuentra embarazada, piensa que puede estarlo o pretende quedarse en estado. No debe tomar Teysuno si se encuentra embarazada o cree que puede estarlo.

Durante el tratamiento con Teysuno y hasta 6 meses después, deberá utilizar métodos anticonceptivos. Si se queda embarazada durante este periodo, debe informar a su médico.

No debe amamantar si está tomando Teysuno.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

**Conducción y uso de máquinas:**

Tenga precaución al conducir o manejar maquinaria, ya que Teysuno puede hacer que se sienta cansado, tenga náuseas o visión borrosa. Si tiene alguna duda al respecto, consulte a su médico.

**Teysuno contiene**

**Lactosa** (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

**3. Cómo tomar Teysuno**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Teysuno indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene alguna duda.

Su médico le indicará qué dosis necesita tomar, cuándo y durante cuánto tiempo tomarla. Su médico determinará su dosis de Teysuno en función de su peso y su altura. Es posible que su médico reduzca la dosis si padece efectos secundarios demasiado graves.

Las cápsulas de Teysuno deben tragarse con agua al menos una hora antes o una hora después de las comidas. Teysuno debe tomarse dos veces al día (por la mañana y por la noche).

Las cápsulas de Teysuno, por lo general, se administran durante 21 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ninguna cápsula). Este periodo de 28 días es un ciclo de tratamiento. Los ciclos se vuelven a repetir.

Teysuno se administrará con otro medicamento anticancerígeno llamado cisplatino. El cisplatino se abandona después de 6 ciclos de tratamiento. Aunque haya abandonado el cisplatino, puede continuar con Teysuno.

**Si toma más Teysuno del que debe**

Si toma más cápsulas de las que debiera, póngase inmediatamente en contacto con su médico.

**Si olvidó tomar Teysuno**

No tome la dosis olvidada ni una dosis doble para compensar la dosis olvidada. En su lugar, continúe su pauta posológica habitual y consúltelo con su médico.

**Si interrumpe el tratamiento con Teysuno**

La interrupción del tratamiento con Teysuno no produce efectos secundarios. Si está tomando medicamentos anticoagulantes o anticonvulsivos e interrumpe el tratamiento con Teysuno, puede que su médico necesite ajustar la dosis de estos medicamentos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Teysuno puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran. Algunos síntomas son fáciles de clasificar como efectos adversos por los propios pacientes, mientras que para otros síntomas es necesario un análisis de sangre. Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y beneficios de su tratamiento.

**Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):**

- **Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento.**

- Si sufre diarrea más de 4 veces al día o en mitad de la noche, o si padece úlceras o llagas en la boca acompañadas de diarrea, **deje de tomar Teysuno y acuda a su médico inmediatamente.**
- Si sufre diarrea, evite las comidas con mucha fibra, grasa o picante.
- Tome abundante líquido entre las comidas para reponer la pérdida de líquido y evitar la deshidratación, el volumen sanguíneo bajo y el desequilibrio de sales o compuestos químicos en la sangre.
- Si sufre náuseas y vomita una dosis del medicamento, asegúrese de informar a su médico. **No** sustituya la dosis que ha vomitado.
- Si vomita más de dos veces en 24 horas, **deje de tomar Teysuno y acuda a su médico inmediatamente.**
- Para ayudarlo a llevar las náuseas y vómitos:
  - Tumbese o inspire profundamente cuando sienta náuseas.
  - Evite la ropa apretada.
- **Disminución del número de glóbulos rojos**, que conlleva anemia.
  - Puede tener síntomas como manos y pies fríos, palidez, leve sensación de mareo, cansancio, dificultad para respirar.
  - Si padece alguno de estos síntomas, evite realizar cualquier tipo de esfuerzo, trate de descansar y dormir generosamente.
- **Disminución del número de glóbulos blancos**, que conlleva un aumento del riesgo de infecciones locales graves (p. ej. orales, pulmonares, urinarias) o infección de la sangre.
  - Puede tener síntomas como fiebre, escalofríos, tos y dolor de garganta.
  - Si tiene 38,5° C de fiebre o más, **deje de tomar Teysuno y acuda a su médico inmediatamente.**
  - Para evitar infecciones, evite las multitudes, haga gárgaras al volver a casa, lávese las manos antes de las comidas y antes y después de ir al baño.
- **Disminución del número de plaquetas**, que conlleva un mayor riesgo de hemorragias.
  - Si padece pequeñas hemorragias en la piel, boca (al lavarse los dientes), nariz, vías respiratorias, estómago, intestino, etc., **deje de tomar Teysuno y acuda inmediatamente a su médico.**
  - Para prevenir hemorragias, evite los grandes esfuerzos físicos o deportes exigentes para impedir heridas y hematomas. Lleve ropa amplia para proteger la piel. Límpiense los dientes y suénese la nariz con cuidado.
- **Pérdida de apetito (anorexia)**, que puede conllevar a pérdida de peso y deshidratación.
  - Si no come o bebe agua suficiente, puede deshidratarse.
  - Si se deshidrata, puede tener síntomas como boca seca, fatiga, piel seca, mareo o calambres.
  - Intente comer pequeñas cantidades frecuentemente. Evite las comidas grasas y muy olorosas. Aunque no sienta hambre, trate de comer todo lo que pueda para mantener una buena alimentación.
  - Si se siente cansado y tiene fiebre, junto con una pérdida de apetito, acuda inmediatamente a su médico.
- **Trastornos nerviosos.**
  - Puede que sienta insensibilidad, hormigueo, dolor, percepción anormal, debilidad muscular, temblores o dificultades para realizar movimientos.
- **Debilidad y cansancio**, que podrían ser efectos secundarios causados por otros medicamentos.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 personas):**

- **nerviosos:** dolor de cabeza, mareo, insomnio, alteraciones del gusto;
- **oculares:** trastornos oculares, aumento o disminución del lagrimeo, molestias oculares, Enfermedad grave con ampollas en los ojos y desgaste de la superficie "cutánea" de los ojos (erosión corneal).
- **auditivos:** problemas auditivos;
- **circulatorios:** aumento o disminución de la presión arterial, coágulos o trombos en la pierna o en el pulmón;

- **respiratorios:** dificultad para respirar;
- **digestivos:** llagas o úlceras en la boca, la garganta o el esófago, hipo, dolor abdominal, indigestión, gastritis o colitis, perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso;
- **hepáticos:** coloración amarillenta de los ojos y la piel, cambios en los análisis sanguíneos que demuestran cómo está funcionando el hígado;
- **cutáneos:** pérdida de pelo, picor, erupciones cutáneas (o dermatitis, reacciones cutáneas), piel seca, síndrome mano-pie (dolor, hinchazón y enrojecimiento de manos o pies), manchas cutáneas coloreadas;
- **renales:** disminución del volumen de orina, cambios en los análisis sanguíneos que demuestran cómo están funcionando los riñones, trastornos renales e insuficiencia renal;
- **de otro tipo:** hinchazón de zonas concretas y dolor óseo y muscular.

#### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 personas):**

- **mentales:** ver o escuchar cosas inexistentes (alucinaciones), cambios en la personalidad, incapacidad para permanecer quieto, confusión, nerviosismo, depresión, impotencia;
- **nerviosos:** trastornos vocales, incapacidad para decir o entender palabras, problemas de memoria, andar inestable, problemas de equilibrio, debilidad de un lado del cuerpo, somnolencia, inflamación de los nervios, alteración del olfato, anomalías cerebrales, mareo, pérdida de consciencia, accidente cerebrovascular, convulsiones;
- **oculares:** escozor y ojos rojos, reacciones alérgicas en los ojos, párpados superiores caídos;
- **auditivos:** vértigo, taponamiento, molestias en el oído;
- **cardiacos:** latidos irregulares o acelerados, dolor torácico, acumulación de exceso de líquido alrededor del corazón, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca;
- **circulatorios:** inflamación de una vena, sofocos;
- **respiratorios:** goteo nasal, trastornos vocales, taponamiento nasal, eritema faríngeo, alergia al polen;
- **digestivos:** enfermedad por reflujo gastroesofágico, aumento de la salivación, eructos frecuentes, inflamación de los labios, trastornos gastrointestinales, dolor bucal, contracciones anormales de los músculos del esófago, obstrucción gástrica o intestinal, úlcera estomacal, fibrosis retroperitoneal, dientes frágiles que se rompen con facilidad, dificultades para tragar, trastornos de las glándulas salivares;
- **cutáneos:** pérdida de coloración de la piel, descamación, vello excesivo, reducción de las uñas, sudoración excesiva;
- **generales:** empeoramiento general, aumento de peso, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de punción, dolor y hemorragia asociados al cáncer, insuficiencia multiorgánica;
- **cambios en los análisis de sangre:** alto nivel de azúcar en sangre, alto nivel de lípidos, alteración del tiempo de coagulación, aumento del número de células sanguíneas, alteración del nivel normal de proteínas;
- **de otro tipo:** aumento de la frecuencia de micción, sangre en la orina, dolor de cuello, dolor de espalda, dolor de mama, rigidez muscular o calambres, hinchazón de las articulaciones, molestias, inflamación, dolor y artritis en las extremidades.

#### **Efectos adversos raros (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 personas) y muy raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas):**

- insuficiencia hepática aguda;
- inflamación del páncreas;
- destrucción muscular;
- pérdida del olfato;
- alergia al sol;
- trombos y hemorragias generalizadas;
- enfermedades que afectan a la materia blanca del cerebro;
- enfermedades graves con formación de ampollas en la piel, la boca y los genitales;

- recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B en caso de haber padecido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).

Informe a su médico si padece alguno de los efectos secundarios descritos o nota un efecto secundario no mencionado en este prospecto.

**Si alguno de los efectos adversos se vuelve grave, deje de tomar Teysuno y consulte inmediatamente a su médico.**

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Teysuno**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y el envase, después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No se requieren condiciones especiales de conservación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Teysuno**

- Los principios activos son tegafur, gimeracilo y oteracilo. Cada cápsula contiene 15 mg de tegafur, 4,35 mg de gimeracilo y 11,8 mg de oteracilo (como monopotasio).
- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula: lactosa monohidratada, estearato de magnesio.

Cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171), laurilsulfato de sodio, talco.

Tinta: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), Carmín de índigo (E132), cera de carnauba, goma laca blanqueada, monooleato de glicerilo.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Cápsulas duras con cuerpo blanco y tapa opaca marrón con la inscripción “TC448” en gris, dispuestas en blísteres de 14 cápsulas cada uno.

Cada envase contiene 42 cápsulas, 84 cápsulas o 126 cápsulas.

### **Titular de la Autorización de comercialización**

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

**Fabricante**

Nordic Pharma  
Tolweg 15  
3741 LM Baarn  
Holanda

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Nordic Pharma (France)  
Tel: +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.

**Österreich**

Nordic Pharma

Τηλ: +30 210 6136332  
info@aenorasis.gr

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

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

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

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

### **Latvija**

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

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Sverige**

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

### **United Kingdom**

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

## **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

## **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Prospecto: Información para el usuario**

### **Teysuno 20 mg/5.8 mg/15.8 mg cápsulas duras** tegafur/gimeracilo/oteracilo

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Teysuno y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Teysuno
3. Cómo tomar Teysuno
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Teysuno
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Teysuno y para qué se utiliza**

Teysuno contiene los principios activos tegafur, gimeracilo y oteracilo.

Teysuno pertenece al grupo de medicamentos de las fluoropirimidinas conocidos como “fármacos antineoplásicos”, que detienen el crecimiento de células cancerosas.

Los médicos recetan Teysuno para tratar a adultos con cáncer de estómago (gástrico) avanzado y se toma junto con cisplatino, otro fármaco anticancerígeno.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Teysuno**

##### **No use Teysuno si:**

- es alérgico al tegafur, al gimeracilo, al oteracilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- está tomando otro medicamento anticancerígeno del grupo de las fluoropirimidinas como fluorouracilo y capecitabina, o ha sufrido reacciones graves e inesperadas a causa de las fluoropirimidinas;
- sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD);
- está embarazada o en periodo de lactancia;
- padece trastornos sanguíneos graves;
- presenta enfermedad renal que requiere diálisis;
- si está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

##### **Advertencias y precauciones**

- Consulte a su médico antes de empezar a tomar Teysuno si padece:
  - trastornos sanguíneos;
  - enfermedad del riñón;



- problemas gastrointestinales como dolores, diarrea, vómitos o deshidratación;
- trastornos oculares, como el “ojo seco” o lagrimeo excesivo;
- una infección actual o previa del hígado por el virus de la hepatitis B, ya que es posible que su médico desee someterle a un control más estricto;
- una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD);
- si es familiar de una persona con deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

**Deficiencia de DPD:** la deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que esté en tratamiento con ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma Teysuno, tendrá un mayor riesgo de padecer efectos adversos graves (indicados en la sección 4, Posibles efectos adversos). Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tiene ninguna actividad de la enzima, no debe tomar Teysuno. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial), es posible que el médico le prescriba una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, todavía podrían producirse efectos adversos graves y potencialmente mortales.

### Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Teysuno en niños menores de 18 años.

### Uso de Teysuno con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

**No debe tomar brivudina (un medicamento antiviral para el tratamiento de herpes zóster o varicela) al mismo tiempo que recibe tratamiento con Teysuno (incluyendo cualquier periodo de descanso cuando no está tomando ningún comprimido de Teysuno). Si ha tomado brivudina debe esperar al menos 4 semanas después de acabar brivudina antes de empezar a tomar Teysuno. Ver también la sección “No use Teysuno”.**

También tiene que tener un cuidado especial si está tomando alguno de estos medicamentos:

- otras fluoropirimidinas como flucitosina, un fármaco antifúngico. Teysuno no puede sustituirse por otras fluoropirimidinas por vía oral.
- inhibidores de la enzima CYP2A6, que activa Teysuno, como la tranilcipromina o el metoxaleno;
- ácido fólico (a menudo se usa en quimioterapia junto con metotrexato);
- medicamentos anticoagulantes derivados de la cumarina como la warfarina
- medicamentos anticonvulsivos para evitar convulsiones o temblores, como la fenitoína;
- medicamentos para el tratamiento de la gota, como el alopurinol.

### Uso de Teysuno con alimentos y bebidas

Teysuno debe tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

### Embarazo y lactancia

Antes de iniciar el tratamiento, debe informar a su médico o farmacéutico si se encuentra embarazada, piensa que puede estarlo o pretende quedarse en estado. No debe tomar Teysuno si se encuentra embarazada o cree que puede estarlo.

Durante el tratamiento con Teysuno y hasta 6 meses después, deberá utilizar métodos anticonceptivos. Si se queda embarazada durante este periodo, debe informar a su médico.

No debe amamantar si está tomando Teysuno.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

### Conducción y uso de máquinas:

Tenga precaución al conducir o manejar maquinaria, ya que Teysuno puede hacer que se sienta cansado, tenga náuseas o visión borrosa. Si tiene alguna duda al respecto, consulte a su médico.

### **Teysuno contiene**

**Lactosa** (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Teysuno**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Teysuno indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene alguna duda.

Su médico le indicará qué dosis necesita tomar, cuándo y durante cuánto tiempo tomarla. Su médico determinará su dosis de Teysuno en función de su peso y su altura. Es posible que su médico reduzca la dosis si padece efectos secundarios demasiado graves.

Las cápsulas de Teysuno deben tragarse con agua al menos una hora antes o una hora después de las comidas. Teysuno debe tomarse dos veces al día (por la mañana y por la noche).

Las cápsulas de Teysuno, por lo general, se administran durante 21 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ninguna cápsula). Este periodo de 28 días es un ciclo de tratamiento. Los ciclos se vuelven a repetir.

**Teysuno** se administrará con otro medicamento anticancerígeno llamado cisplatino. El cisplatino se abandona después de 6 ciclos de tratamiento. Aunque haya abandonado el cisplatino, puede continuar con Teysuno.

#### **Si toma más Teysuno del que debe**

Si toma más cápsulas de las que debiera, póngase inmediatamente en contacto con su médico.

#### **Si olvidó tomar Teysuno**

No tome la dosis olvidada ni una dosis doble para compensar la dosis olvidada. En su lugar, continúe su pauta posológica habitual y consúltelo con su médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Teysuno**

La interrupción del tratamiento con Teysuno no produce efectos secundarios. Si está tomando medicamentos anticoagulantes o anticonvulsivos e interrumpe el tratamiento con Teysuno, puede que su médico necesite ajustar la dosis de estos medicamentos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Teysuno puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran. Algunos síntomas son fáciles de clasificar como efectos adversos por los propios pacientes, mientras que para otros síntomas es necesario un análisis de sangre. Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y beneficios de su tratamiento.

#### **Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):**

##### **- Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento.**

- Si sufre diarrea más de 4 veces al día o en mitad de la noche, o si padece úlceras o llagas en la boca acompañadas de diarrea, **deje de tomar Teysuno y acuda a su médico inmediatamente.**
- Si sufre diarrea, evite las comidas con mucha fibra, grasa o picante.

- Tome abundante líquido entre las comidas para reponer la pérdida de líquido y evitar la deshidratación, el volumen sanguíneo bajo y el desequilibrio de sales o compuestos químicos en la sangre.
- Si sufre náuseas y vomita una dosis del medicamento, asegúrese de informar a su médico. No sustituya la dosis que ha vomitado.
- Si vomita más de dos veces en 24 horas, **deje de tomar Teysuno y acuda a su médico inmediatamente.**
- Para ayudarle a llevar las náuseas y vómitos:
  - Tumbese o inspire profundamente cuando sienta náuseas.
  - Evite la ropa apretada.
- **Disminución del número de glóbulos rojos**, que conlleva anemia.
  - Puede tener síntomas como manos y pies fríos, palidez, leve sensación de mareo, cansancio, dificultad para respirar.
  - Si padece alguno de estos síntomas, evite realizar cualquier tipo de esfuerzo, trate de descansar y dormir generosamente.
- **Disminución del número de glóbulos blancos**, que conlleva un aumento del riesgo de infecciones locales graves (p. ej. orales, pulmonares, urinarias) o infección de la sangre.
  - Puede tener síntomas como fiebre, escalofríos, tos y dolor de garganta.
  - Si tiene 38,5° C de fiebre o más, **deje de tomar Teysuno y acuda a su médico inmediatamente.**
  - Para evitar infecciones, evite las multitudes, haga gárgaras al volver a casa, lávese las manos antes de las comidas y antes y después de ir al baño.
- **Disminución del número de plaquetas**, que conlleva un mayor riesgo de hemorragias.
  - Si padece pequeñas hemorragias en la piel, boca (al lavarse los dientes), nariz, vías respiratorias, estómago, intestino, etc., **deje de tomar Teysuno y acuda inmediatamente a su médico.**
  - Para prevenir hemorragias, evite los grandes esfuerzos físicos o deportes exigentes para impedir heridas y hematomas. Lleve ropa amplia para proteger la piel. Límpiense los dientes y suénese la nariz con cuidado.
- **Pérdida de apetito (anorexia)**, que puede conllevar a pérdida de peso y deshidratación.
  - Si no come o bebe agua suficiente, puede deshidratarse.
  - Si se deshidrata, puede tener síntomas como boca seca, fatiga, piel seca, mareo o calambres.
  - Intente comer pequeñas cantidades frecuentemente. Evite las comidas grasas y muy olorosas. Aunque no sienta hambre, trate de comer todo lo que pueda para mantener una buena alimentación.
  - Si se siente cansado y tiene fiebre, junto con una pérdida de apetito, acuda inmediatamente a su médico.
- **Trastornos nerviosos**
  - Puede que sienta insensibilidad, hormigueo, dolor, percepción anormal, debilidad muscular, temblores o dificultades para realizar movimientos.
- **Debilidad y cansancio**, que podrían ser efectos secundarios causados por otros medicamentos.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 personas):**

- **nerviosos:** dolor de cabeza, mareo, insomnio, alteraciones del gusto;
- **oculares:** trastornos oculares, aumento o disminución del lagrimeo, molestias oculares, Enfermedad grave con ampollas en los ojos y desgaste de la superficie "cutánea" de los ojos (erosión corneal).
- **auditivos:** problemas auditivos;
- **circulatorios:** aumento o disminución de la presión arterial, coágulos o trombos en la pierna o en el pulmón;
- **vías respiratorias:** dificultad para respirar;
- **digestivos:** llagas o úlceras en la boca, la garganta o el esófago, hipo, dolor abdominal, indigestión, gastritis o colitis, perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso;

- **hepáticos:** coloración amarillenta de los ojos y la piel, cambios en los análisis sanguíneos que demuestran cómo está funcionando el hígado;
- **cutáneos:** pérdida de pelo, picor, erupciones cutáneas (o dermatitis, reacciones cutáneas), piel seca, síndrome mano-pie (dolor, hinchazón y enrojecimiento de manos o pies), manchas cutáneas coloreadas;
- **renales:** disminución del volumen de orina, cambios en los análisis sanguíneos que demuestran cómo están funcionando los riñones, trastornos renales e insuficiencia renal;
- de otro tipo: hinchazón de zonas concretas y dolor óseo y muscular.

#### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 personas):**

- **mentales:** ver o escuchar cosas que no están (alucinaciones), cambios en la personalidad, incapacidad para permanecer quieto, confusión, nerviosismo, depresión, impotencia;
- **nerviosos:** trastornos vocales, incapacidad para decir o entender palabras, problemas de memoria, andar inestable, problemas de equilibrio, debilidad de un lado del cuerpo, somnolencia, inflamación de los nervios, alteración del olfato, anomalías cerebrales, mareo, pérdida de consciencia, accidente cerebrovascular, convulsiones;
- **oculares:** escozor y ojos rojos, reacciones alérgicas en los ojos, párpados superiores caídos;
- **auditivos:** vértigo, taponamiento, molestias en el oído;
- **cardiacos:** latidos irregulares o acelerados, dolor torácico, acumulación de exceso de líquido alrededor del corazón, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca;
- **circulatorios:** inflamación de una vena, sofocos;
- **respiratorios:** goteo nasal, trastornos vocales, taponamiento nasal, eritema faríngeo, alergia al polen;
- **digestivos:** enfermedad por reflujo gastroesofágico, aumento de la salivación, eructos frecuentes, inflamación de los labios, trastornos gastrointestinales, dolor bucal, contracciones anormales de los músculos del esófago, obstrucción gástrica o intestinal, úlcera estomacal, fibrosis retroperitoneal, dientes frágiles que se rompen con facilidad, dificultades para tragar, trastornos de las glándulas salivares;
- **cutáneos:** pérdida de coloración de la piel, descamación, vello excesivo, reducción de las uñas, sudoración excesiva;
- **generales:** empeoramiento general, aumento de peso, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de punción, dolor y hemorragia asociados al cáncer, insuficiencia multiorgánica;
- **cambios en los análisis de sangre:** alto nivel de azúcar en sangre, alto nivel de lípidos, alteración del tiempo de coagulación, aumento del número de células sanguíneas, alteración del nivel normal de proteínas;
- de otro tipo: aumento de la frecuencia de micción, sangre en la orina, dolor de cuello, dolor de espalda, dolor de mama, rigidez muscular o calambres, hinchazón de las articulaciones, molestias, inflamación, dolor y artritis en las extremidades.

#### **Efectos adversos raros (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 personas) y muy raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas):**

- insuficiencia hepática aguda;
- inflamación del páncreas;
- destrucción muscular;
- pérdida del olfato;
- alergia al sol;
- trombos y hemorragias generalizadas;
- enfermedades que afectan a la materia blanca del cerebro;
- enfermedades graves con formación de vesículas en la piel, la boca y los genitales;
- recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B en caso de haber padecido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).

Informe a su médico si padece alguno de los efectos adversos descritos o nota un efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Si alguno de los efectos secundarios se vuelve grave, deje de tomar Teysuno y consulte inmediatamente a su médico.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Teysuno**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y el envase, después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No se requieren condiciones especiales de conservación.

. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Teysuno**

- Los principios activos son tegafur, gimeracilo y oteracilo.  
Cada cápsula contiene 20 mg de tegafur, 5,8 mg de gimeracilo y 15,8 mg de oteracilo (en forma de monopotasio).
- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula: lactosa monohidratada, estearato de magnesio.

Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), laurilsulfato de sodio, talco.

Tinta: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), Carmín de índigo (E132), cera de carnauba, goma laca blanqueada, monooleato de glicerilo.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Cápsulas duras con cuerpo blanco y tapa blanca con la inscripción “TC442” en gris, dispuestas en blísteres de 14 cápsulas cada uno.

Cada envase contiene 42 cápsulas u 84 cápsulas.

### **Titular de la Autorización de comercialización**

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

### **Fabricante**

Nordic Pharma  
Tolweg 15

3741 LM Baarn  
Holanda

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Nordic Pharma (France)  
Tel: +33 (0)1 70 37 28 00  
[info@nordicpharma.com](mailto:info@nordicpharma.com)

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

NORDIC Pharma, s.r.o.  
Tel.: +420 241 080 770

info@nordicpharma.cz

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.