

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 15 mg tegafura, 4,35 mg gimeracila i 11,8 mg oteracila (u obliku kalijeve soli).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 70,2 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Kapsula se sastoji od neprozirnog bijelog tijela i neprozirne smeđe kapice s oznakom „TC448“ u sivoj boji.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Teysuno je indiciran u odraslih:

- za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca kada se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom (vidjeti dio 5.1).
- kao monoterapija ili u kombinaciji s oksaliplatinom ili irinotekanom, sa ili bez bevacizumaba, za liječenje bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom u kojih nije moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo ili kardiovaskularne toksičnosti koja se razvila tijekom adjuvantnog ili metastatskog liječenja.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Teysuno može propisivati samo kvalificiran liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika oboljelih od karcinoma s antineoplastičnim lijekovima.

Bolesnike treba opskrbiti receptima za antiemetike i lijekove protiv proljeva, za primjenu u izvanbolničkim uvjetima.

Ako se tjelesna težina bolesnika poveća ili smanji za  $\geq 10\%$  u odnosu na prethodni izračun površine tijela (engl. *body surface area*, BSA), mora se ponovno izračunati površina tijela bolesnika i prema njoj prilagoditi doza lijeka Teysuno, osim ako ta promjena nije jasno posljedica zadržavanja tekućine.

### Doziranje

*Uznapredovali karcinom želuca kada se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom*

Preporučena standardna doza lijeka Teysuno kada se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom iznosi 25 mg/m<sup>2</sup> (izraženo kao sadržaj tegafura) dva puta na dan, ujutro i navečer, tijekom 21 dana uzastopno, nakon čega slijedi 7 dana odmora (1 ciklus liječenja). Ovaj se ciklus liječenja ponavlja svaka 4 tjedna.

Standardne i smanjene doze lijekova Teysuno i cisplatina i izračunavanje doza prema površini tijela (BSA, engl. *body surface area*) za Teysuno u kombinaciji s cisplatinom, prikazane su u Tablicama 1 i 2.

Preporučeni režim doziranja cisplatina je 75 mg/m<sup>2</sup>, jednom u 4 tjedna, intravenskom infuzijom. Nakon 6 ciklusa treba prekinuti primjenu cisplatina bez ukidanja lijeka Teysuno. Ako se njegova primjena prekine prije 6. ciklusa, liječenje samo lijekom Teysuno može se nastaviti kada se postignu kriteriji za ponovni početak primjene.

Bolesnike na terapiji lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom treba pomno nadzirati te provoditi česte laboratorijske pretrage što uključuje hematološke pretrage, kontrolu funkcije jetre, bubrega i elektrolita u serumu. Ako je došlo do progresije bolesti ili ako je uočena nepodnošljiva toksičnost, liječenje treba prekinuti.

Za hidraciju prije primjene lijeka vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cisplatin.

#### Doze lijeka Teysuno kod uznapredovalog karcinoma želuca

Tablica 1: Standardna doza i dopušteno smanjenje doze lijekova Teysuno i/ili cisplatina kod uznapredovalog karcinoma želuca

Lijek	Standardna doza (mg/m <sup>2</sup> )		Smanjenje doze 1 (mg/m <sup>2</sup> )		Smanjenje doze 2 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
i/ili					
cisplatin	75	→	60	→	45
<sup>a</sup> izraženo kao sadržaj tegafura.					

#### Izračun doze lijeka Teysuno kod uznapredovalog karcinoma želuca

Tablica 2: Standardna i smanjena doza kod uznapredovalog karcinoma želuca izračunata prema površini tijela (m<sup>2</sup>)

Doza lijeka Teysuno	Svaka doza u mg (svako doziranje) <sup>a</sup>	Ukupna dnevna doza u mg <sup>a</sup>	Broj kapsula za svaku dozu (2 doze/dan)	
			15 mg kapsule <sup>a</sup> (smeđe/bijele)	20 mg kapsule <sup>a</sup> (bijele)
<b>Standardna doza<sup>a</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Prvo smanjenje doze<sup>a</sup>: na 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
<b>Drugo smanjenje doze<sup>a</sup>: na 15 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,17 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m <sup>2</sup>	30	60	2	0

BSA = 1,30 – 1,66 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	15	30	1	0
Izračunajte BSA na 2 decimale. <sup>a</sup> izraženo kao sadržaj tegafura.				

*Metastatski kolorektalni karcinom, kao monoterapija ili u kombinaciji s oksaliplatinom ili irinotekanom, sa ili bez bevacizumaba, u kojih nije moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo (engl. hand-foot syndrome, HFS) ili kardiotsičnosti*

Preporučena doza kod metastatskog kolorektalnog karcinoma za monoterapiju je 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno od 1. do 14. dana s pauzom od tjedan dana (± bevacizumab 7,5 mg/kg prvog dana). Za kombiniranu terapiju (s oksaliplatinom ili irinotekanom) preporuča se doza od 25 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno od 1. do 14. dana nakon čega slijedi pauza od tjedan dana.

#### Doze lijeka Teysuno kod metastatskog kolorektalnog karcinoma

Tablica 3a: Standardna doza i dopušteno smanjenje doze lijeka Teysuno kao monoterapija kod metastatskog kolorektalnog karcinoma

Lijek	Standardna doza (mg/m <sup>2</sup> )		Smanjenje doze 1 (mg/m <sup>2</sup> )		Smanjenje doze 2 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	30 <sup>a</sup>	→	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> izraženo kao sadržaj tegafura.					

Tablica 3b: Standardna doza i dopušteno smanjenje doze lijeka Teysuno kao kombinirana terapija kod metastatskog kolorektalnog karcinoma

Lijek	Standardna doza (mg/m <sup>2</sup> )		Smanjenje doze 1 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a,c</sup>
i/ili			
oksaliplatin <sup>b,c,d</sup>	130	→	100 <sup>e</sup>
irinotekan <sup>c,d</sup>	150-225 <sup>f</sup>	→	<sup>g</sup>
<sup>a</sup> izraženo kao sadržaj tegafura.			
<sup>b</sup> Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72.			
<sup>c</sup> Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C i sur. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885.			
<sup>d</sup> Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P i sur. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Rukopis dostavljen 2021</i> .			
<sup>e</sup> Winther SB, Liposits G, Skuladottir H i sur. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388.			
<sup>f</sup> Dok najbolja doza irinotekana nije poznata i koristi se u kombinaciji s Teysunom u rasponu između 150-225 mg/m <sup>2</sup> , najrelevantnije iskustvo dolazi od doziranja irinotekana od 180-200 mg/m <sup>2</sup> .			
<sup>g</sup> Ne može se dati nikakva preporuka te će smanjenje doze ovisiti o početnoj dozi.			

#### Izračun doze lijeka Teysuno kod metastatskog kolorektalnog karcinoma

Tablica 4: Standardna i smanjena doza kod metastatskog kolorektalnog karcinoma izračunata prema površini tijela (m<sup>2</sup>)

Doza lijeka Teysuno	Svaka doza u mg (svako doziranje) <sup>a</sup>	Ukupna dnevna doza u mg <sup>a</sup>	Broj kapsula za svaku dozu (2 doze/dan)	
			15 mg kapsule <sup>a</sup> (smeđe/bijele)	20 mg kapsule <sup>a</sup> (bijele)
<b>Standardna doza<sup>a</sup>: 30 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	70	140	2	2
BSA = 2,10 – 2,29 m <sup>2</sup>	65	130	3	1
BSA = 1,90 – 2,09 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
<b>Prvo smanjenje doze<sup>a</sup>: na 25 mg/m<sup>2</sup><sup>#</sup></b>				
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Drugo smanjenje doze<sup>a</sup>: na 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
Izračunajte BSA na 2 decimale. <sup>a</sup> izraženo kao sadržaj tegafura. Kwakman JJM i sur. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93 <sup>#</sup> 25 mg/m <sup>2</sup> je standardna doza kod kombinirane terapije s oksaliplatinom ili irinotekanom				

### Prilagodbe doza tijekom liječenja

#### *Općenito*

Toksičnost zbog primjene lijeka Teysuno treba kontrolirati simptomatskim liječenjem i/ili prestankom liječenja ili smanjenjem doze. Bolesnike treba obavijestiti o rizicima uzimanja lijeka Teysuno te ih uputiti da odmah obavijeste nadležnog liječnika ako dođe do umjerene ili teške toksičnosti.

Doze propuštene zbog toksičnosti se ne nadoknađuju kao ni doza koju bolesnik povraća nakon uzimanja. Jednom smanjenu dozu lijeka Teysuno ne treba ponovno povećavati.

#### *Kriteriji za prilagodbu doze lijeka Teysuno*

Prilagodbu doze zbog toksičnosti treba provesti u skladu s podacima u Tablicama 1, 3, 5, 6 i 7. U slučaju toksičnosti mogu se provesti najviše dva uzastopna smanjenja doze za svaki lijek, kao što je opisano u Tablici 1 kod uznapredovalog karcinoma želuca i Tablici 3 kod metastatskog kolorektalnog karcinoma. Svako smanjenje doze iznosi otprilike 20-25%.

U slučaju uznapredovalog karcinoma želuca, u Tablici 2 detaljno je vidljiv broj Teysuno kapsula koje se primjenjuju za svaku razinu doze.

U slučaju metastatskog kolorektalnog karcinoma, u Tablici 4 detaljno je vidljiv broj Teysuno kapsula koje se primjenjuju za svaku razinu doze. Minimalni kriteriji za nastavak liječenja lijekom Teysuno nakon prekida zbog toksičnosti navedeni su u Tablici 8.

Prilagodba doze zbog toksičnosti lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom, može se provesti na dva načina.

#### Tijekom 4-tjednog ciklusa liječenja

Teysuno treba davati samo od 1. do 21. dana svakog ciklusa, tj. liječenje se ne provodi od 22. do 28. dana ciklusa. Dani ciklusa u kojima je izostalo liječenje zbog toksičnosti ne smiju se nadoknađivati.

Tijekom ciklusa liječenja, prilagodbu doze treba provoditi za svaki pojedini lijek koji se smatra uzrokom toksičnosti, ako je takva distinkcija moguća. Ako se oba lijeka smatraju uzrokom toksičnosti ili ako nije moguće razlučiti koji od njih jest, treba smanjiti doze oba lijeka u skladu s preporučenim rasporedom smanjenja doze.

#### Na početku sljedećeg ciklusa liječenja

Ako je odgoda liječenja indicirana bilo za Teysuno bilo za cisplatin, treba odgoditi primjenu oba lijeka do postizanja uvjeta za ponovni početak liječenja s oba lijeka, osim ako liječenje jednim od navedenih lijekova nije trajno ukinuto.

*Prilagodbe doza lijeka Teysuno zbog nuspojava općenito, osim zbog hematološke i bubrežne toksičnosti*

Tablica 5: Raspored smanjenja doze lijeka Teysuno zbog toksičnosti uslijed primjene lijeka općenito, osim zbog hematološke i bubrežne toksičnosti

<b>Stupanj toksičnosti<sup>a</sup></b>	<b>Promjena doze lijeka Teysuno unutar 21-dnevnog ciklusa liječenja</b>	<b>Prilagodba doze lijeka Teysuno za sljedeću dozu/ sljedeći ciklus</b>
<b>Stupanj 1</b>		
Pojava bilo kojeg štetnog događaja	Održavanje liječenja na istoj razini doze	nema
<b>Stupanj 2<sup>b,c</sup></b>		
Pojava bilo kojeg štetnog događaja	Odgoditi liječenje do postizanja toksičnosti stupnja 0 ili 1	nema
<b>Stupanj 3 ili viši<sup>c</sup></b>		
Prva pojava	Odgoditi liječenje do postizanja toksičnosti stupnja 0 ili 1	Smanjiti za 1 razinu doze od prethodne razine
Druga pojava	Odgoditi liječenje do postizanja toksičnosti stupnja 0 ili 1	Smanjiti za 1 razinu doze od prethodne razine
Treća pojava	Prekinuti liječenje	Prekinuti liječenje
<sup>a</sup> U skladu sa Zajedničkim terminološkim kriterijima štetnih događaja (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE) evaluacijskog programa liječenja karcinoma Nacionalnog Instituta za rak (engl. <i>US National Cancer Institute</i> ), verzija 3.0. <sup>b</sup> Za mučninu i/ili povraćanje stupnja 2, potrebna je optimizacija liječenja antiemetcima prije prekida liječenja lijekom Teysuno. <sup>c</sup> Prema nahođenju nadležnog liječnika, bolesnici mogu nastaviti liječenje bez smanjenja doze ili prekida liječenja zbog nuspojava (neovisno o stupnju) za koje je malo vjerojatno da će postati teške ili ugrožavati život (npr. alopecija, promjene seksualne funkcije i suha koža).		

*Prilagodbe doze zbog bubrežne toksičnosti*

Mora se odrediti klirens kreatinina (CrCl) za svaki ciklus prije početka liječenja, na 1. dan ciklusa.

Tablica 6. Prilagodba doze lijekova Teysuno i cisplatina u skladu s vrijednostima klirensa kreatinina na početku ciklusa liječenja

Klirens kreatinina	Prilagodba doze lijeka Teysuno na početku ciklusa liječenja	Prilagodba doze cisplatina na početku ciklusa liječenja
≥ 50 ml/min	Nema prilagodbe doze	Nema prilagodbe doze
30 do 49 ml/min	Početak liječenja dozom smanjenom za jednu razinu	Početak liječenja cisplatinom s 50% smanjenom dozom u odnosu na prethodni ciklus
< 30 ml/min <sup>a</sup>	Odgoditi liječenje do postizanja kriterija za ponovni početak liječenja (≥ 30 ml/min) te početak liječenja dozom smanjenom za jednu razinu	Odgoditi liječenje cisplatinom do postizanja kriterija za ponovni početak liječenja (≥ 30 ml/min) te početak liječenja s 50% smanjenom dozom u odnosu na prethodni ciklus
<sup>a</sup> Ne preporučuje se liječenje bolesnika sa CrCl < 30 ml/min osim ako korist liječenja lijekom Teysuno jasno premašuje rizike. Za smjernice vidjeti „Prilagodbe doze za posebne populacije/Oštećenje funkcije bubrega“		

#### Prilagodbe doze zbog hematološke toksičnosti

Tablica 7: Hematološka toksičnost zbog koje treba odgoditi liječenje lijekom Teysuno

Jedinice	Neutrofili	Trombociti	Hemoglobin	Prilagodba doze lijeka Teysuno
IU	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l	4,0 mmol/l	Odgoditi liječenje do postizanja kriterija za ponovni početak liječenja (vidjeti Tablicu 8) i tada nastaviti primjenu dozom smanjenom za jednu razinu.

#### Kriteriji za ponovni početak liječenja lijekom Teysuno

Tablica 8: Minimalni kriteriji za nastavak liječenja lijekom Teysuno nakon odgode zbog toksičnosti

Nehematološki	Hematološki
Početak ili stupanj 1	Broj trombocita ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /l
Izračunati klirens kreatinina ≥ 30 ml/min <sup>a</sup>	Neutrofili ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l
	Hemoglobin ≥ 6,2 mmol/l
CrCl treba izračunati na početku svakog ciklusa na prvi dan ciklusa prije početka liječenja lijekom Teysuno.	
<sup>a</sup> Ne preporučuje se liječenje bolesnika s CrCl < 30 ml/min osim ako korist liječenja lijekom Teysuno jasno premašuje rizike. Za smjernice vidjeti „Prilagodbe doze za posebne populacije/Oštećenje funkcije bubrega.“	

#### Prilagodbe doze za posebne populacije

##### Oštećenje funkcije bubrega

- blago oštećenje funkcije bubrega (CrCl 51 do 80 ml/min)

Ne preporučuje se prilagodba standardne doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

- umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30 do 50 ml/min)

Preporučena standardna doza u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega iznosi 20 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan (izraženo kao sadržaj tegafura) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

- teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl ispod 30 ml/min)

Iako bi se očekivala otprilike slična dnevna izloženost 5-FU-u u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kod doze od 20 mg/m<sup>2</sup> jednom dnevno, u usporedbi s 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2), primjena lijeka Teysuno se ne preporučuje zbog moguće veće incidencije štetnih događaja u smislu poremećaja krvi i limfnog sustava, osim ako korist liječenja lijekom Teysuno jasno premašuje rizike (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Nisu dostupni podaci u svezi primjene lijeka Teysuno kod bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega koji trebaju dijalizu (vidjeti dio 4.3).

### *Starije osobe*

U obje indikacije, ne preporučuje se prilagodba standardne doze u bolesnika  $\geq 70$  godina starosti (vidjeti dio 4.8).

U starijih, osjetljivijih bolesnika, u slučaju metastatskog kolorektalnog karcinoma **i u kojih nije moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo ili kardiovaskularne toksičnosti**, preporučena doza je 20 mg/m<sup>2</sup> (izraženo kao sadržaj tegafura) dva puta dnevno, ujutro i navečer, tijekom 14 dana nakon čega slijedi pauza od 7 dana, u kombinaciji sa smanjenom dozom oksaliplatin (100 mg/m<sup>2</sup> prvoga dana 3-tjednog ciklusa).

### *Oštećenje funkcije jetre*

U obje indikacije, ne preporučuje se prilagodba standardne doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

### *Etnička skupina*

U obje indikacije, ne preporučuje se prilagodba standardne doze u bolesnika azijske etničke skupine (vidjeti dio 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Teysuno u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Zato Teysuno ne treba primjenjivati u djece i adolescenata do 18 godina starosti.

### Način primjene

Kapsule treba uzimati kroz usta s vodom najmanje 1 sat prije ili 1 sat nakon obroka (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na bilo koju djelatnu tvar (tegafur, gimeracil i oteracil) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Anamneza teških i neočekivanih reakcija na liječenje fluoropirimidinom.
- Poznati potpuni nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4).



- Trudnoća i dojenje.
- Teška supresija koštane srži (teška leukopenija, neutropenija ili trombocitopenija; vidjeti dio 4.2, Tablica 7).
- Završni stadij bolesti bubrega u bolesnika koji trebaju dijalizu.
- Istodobna primjena drugih fluoropirimidina s lijekom Teysuno.
- Nedavno ili istodobno liječenje brivudinom (za informacije o interakciji između lijekova vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Kontraindikacije za cisplatin, oksaliplatin, irinotekan i bevacizumab vidjeti u odgovarajućem sažetku opisa svojstava lijeka.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Toksičnosti koje ograničavaju dozu uključuju proljev i dehidraciju. Najveći broj nuspojava je reverzibilan i kontrolira se simptomatskim liječenjem, prestankom liječenja ili smanjenjem doze.

##### Supresija koštane srži

Usljed liječenja lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom, u bolesnika je uočena supresija koštane srži, uključujući neutropeniju, leukopeniju, trombocitopeniju, anemiju i pancitopeniju. Treba pažljivo motriti bolesnike s malim brojem bijelih krvnih stanica zbog infekcije i rizika od ostalih komplikacija neutropenije te ih liječiti sukladno indikaciji (npr. antibioticima, faktorom stimulacije granulocitnih kolonija [G-CSF]). U bolesnika s malim brojem trombocita postoji povećani rizik krvarenja te ih je potrebno posebno nadzirati. Potrebno je prilagoditi dozu kao što je preporučeno u dijelu 4.2.

##### Reaktivacija hepatitisa B

Primjena lijeka Teysuno u prenosioca virusa hepatitisa B, HBc antigen negativnih i HBc antitijelo pozitivnih bolesnika, ili HBs antigen negativnih i HBs antitijelo pozitivnih bolesnika može rezultirati reaktivacijom hepatitisa B.

Prije početka liječenja lijekom Teysuno bolesnike treba testirati na infekciju virusom hepatitisa B (HBV). Prije nego se počne liječenje, u bolesnika s pozitivnim serološkim testom na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te bolesnika s pozitivnim testom na infekciju HBV-om tijekom liječenja, treba konzultirati stručnjake za liječenje bolesti jetre i hepatitisa B. Prenosiocima HBV-a, koji zahtijevaju liječenje lijekom Teysuno, treba pažljivo pratiti znakove i simptome aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te se preporuča naknadno praćenje testova funkcije jetre ili virusnih markera.

##### Proljev

Bolesnike s proljevom treba pažljivo nadzirati i ukoliko su dehidrirali provesti nadoknadu tekućine i elektrolita. Treba primijeniti profilaktičko liječenje proljeva, kao što je indicirano. Kad se razvije proljev treba rano započeti sa standardnom terapijom proljeva (npr. loperamid) i intravenskom primjenom tekućine/elektrolita. Ako nastupi proljev stupnja 2 ili višeg, a simptomi ustraju usprkos adekvatnom liječenju, treba implementirati odgodu/prilagodbu doze.

##### Dehidracija

Dehidraciju kao i bilo koji prateći poremećaj elektrolita treba spriječiti ili ispraviti na početku. Treba pomno pratiti moguću pojavu znakova dehidracije u bolesnika s anoreksijom, astenijom, mučninom, povraćanjem, proljevom, stomatitisom i gastrointestinalnom opstrukcijom. Dehidraciju treba agresivno kontrolirati rehidracijom i drugim odgovarajućim mjerama. Ako dehidracija dosegne stupanj 2 (ili viši) liječenje treba odmah prekinuti i dehidraciju ispraviti. Liječenje ne treba nastaviti sve dok se dehidracija i njeni uzroci ne isprave ili adekvatno kontroliraju. U slučaju nuspojave uslijed precipitacije, treba prilagoditi dozu prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

### Bubrežna toksičnost

Liječenje lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom može biti praćeno privremenim smanjenjem brzine glomerularne filtracije prvenstveno uzrokovanim prerenalnim čimbenicima (npr. dehidracija, disbalans elektrolita, itd.). Nuspojave stupnja 3 ili višeg kao što su porast kreatinina u krvi, smanjenje klirensa kreatinina, toksična nefropatija i akutno zatajenje bubrega uočeni su u bolesnika koji su primali Teysuno u kombinaciji s cisplatinom (vidjeti dio 4.8). Za utvrđivanje ranih promjena bubrežne funkcije tijekom liječenja, treba pomno pratiti parametre funkcije bubrega (npr. serumski kreatinin, klirens kreatinina). Ako je uočeno pogoršanje brzine glomerularne filtracije, treba prilagoditi dozu lijeka Teysuno i/ili cisplatina u skladu s Tablicom 6 i poduzeti odgovarajuće suportivne mjere (vidjeti dio 4.2).

Dehidracija i proljev mogu povećati rizik renalne toksičnosti izazvane cisplatinom. Treba primijeniti hiperhidraciju (prisilnu diurezu) u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za cisplatin kako bi se smanjio rizik renalne toksičnosti povezan s liječenjem cisplatinom.

Gimeracil povećava izloženost 5-fluorouracilu (5-FU) inhibicijom DPD-a, primarnog enzima metabolizma 5-FU-a. Gimeracil se prvenstveno odstranjuje bubrežima (vidjeti dio 5.2); tako se, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom renalni klirens gimeracila smanjuje čime se povećava izloženost 5-FU-u. Zbog povećanja izloženosti 5-FU-u može se očekivati povećanje toksičnosti uzrokovane liječenjem (vidjeti dio 5.2).

### Teško oštećenje funkcije bubrega

Ne preporuča se liječenje lijekom Teysuno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog moguće veće učestalosti neželjenih događaja krvi i limfnog sustava te mogućnosti neočekivano veće izloženosti 5-FU-u koja je rezultat fluktuacija bubrežne funkcije u takvih bolesnika, osim ako korist liječenja lijekom Teysuno jasno premašuje rizike (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

### Očna toksičnost

Najčešći poremećaji očiju, u bolesnika liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom koji su sudjelovali u ispitivanjima u Europi/Sjedinjenim Američkim Državama (EU/SAD), bili su poremećaji suzenja oka (8,8%) uključujući pojačano suzenje, suho oko i stečenu dakriostenozu (vidjeti dio 4.8).

Najveći broj očnih reakcija rješava se ili poboljšava privremenom obustavom primjene lijeka i pravilnim liječenjem (ukapavanjem umjetnih suza, antibiotskim očnim kapima, implantacijom staklenih ili silikonskih cjevčica u suzne kanale i/ili uporabom naočala radije nego kontaktnih leća). Potrebno je osigurati ranu detekciju očnih reakcija što uključuje rane konzultacije s oftalmologom u slučaju bilo kakvih trajnih simptoma, ili simptoma smanjenja vida, kao što su suzenje ili simptomi na rožnici.

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cisplatin za poremećaje očiju uočene tijekom liječenja cisplatinom.

### Antikoagulansi - derivati kumarina

Treba pomno pratiti antikoagulantni odgovor (Međunarodno normirani omjer za protrombinsko vrijeme

[INR] (engl. *International Normalized Ratio*) ili protrombinsko vrijeme [PV]) kod bolesnika koji uzimaju oralnu antikoagulantnu terapiju derivatima kumarina i sukladno tomu prilagoditi dozu antikoagulansa (vidjeti dio 4.5). U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika koji su uzimali Teysuno, uporaba antikoagulansa - derivata kumarina bila je povezana s povećanim INR-om i gastrointestinalnim krvarenjem, sklonošću krvarenju, hematurijom i anemijom.

### Brivudin

Brivudin se ne smije primjenjivati istodobno s lijekom Teysuno. Prijavljeni su smrtni slučajevi nakon nastupa interakcije s kapecitabinom. Između završetka liječenja brivudinom i početka liječenja lijekom Teysuno moraju proći najmanje 4 tjedna, dok se liječenje brivudinom može započeti 24 sata nakon primjene posljednje doze lijeka Teysuno (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Ako se brivudin slučajno primijeni u bolesnika koji se liječe lijekom Teysuno, potrebno je poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti lijeka Teysuno. Preporučuje se bolesnike odmah hospitalizirati. Potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se spriječile sistemske infekcije i dehidracija.

### DPD induktori

Ako se induktori DPD-a primjenjuju istodobno s lijekom Teysuno, izloženost 5-FU-u možda neće moći dostići djelotvornu razinu. Kako induktori DPD-a nisu poznati, interakcija između induktora DPD-a i lijeka Teysuno ne može se evaluirati.

### **Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)**

Aktivnost DPD-a faktor je koji ograničava brzinu katabolizma 5-fluorouracila (vidjeti dio 5.2). Stoga su bolesnici s nedostatkom DPD-a pod povećanim rizikom od toksičnosti povezane s fluoropirimidinima, uključujući npr. stomatitis, proljev, upalu sluznice, neutropeniju i neurotoksičnost.

Toksičnost povezana s nedostatkom DPD-a obično se javlja tijekom prvog ciklusa liječenja ili nakon povećanja doze.

### Potpuni nedostatak DPD-a

Potpuni nedostatak DPD-a je rijedak (u 0,01 - 0,5% bijelaca). Bolesnici s potpunim nedostatkom DPD-a izloženi su visokom riziku od životno ugrožavajuće ili fatalne toksičnosti i ne smiju se liječiti lijekom Teysuno (vidjeti dio 4.3).

### Djelomični nedostatak DPD-a

Procjenjuje se da djelomični nedostatak DPD-a pogađa 3 - 9% populacije bijele rase. Bolesnici s djelomičnim nedostatkom DPD-a izloženi su povećanom riziku od teške i potencijalno životno ugrožavajuće toksičnosti. Kako bi se ograničila ova toksičnost, potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Nedostatak DPD-a treba smatrati parametrom koji treba uzeti u obzir zajedno s ostalim rutinskim mjerama za smanjenje doze. Smanjenje početne doze može utjecati na djelotvornost liječenja. Ako se ne razvije ozbiljna toksičnost, sljedeće doze mogu se povećati uz pažljivo praćenje.

### Testiranje na nedostatak DPD-a

Preporučuje se provesti fenotipsko i/ili genotipsko testiranje prije početka liječenja lijekom Teysuno unatoč nesigurnosti u pogledu optimalne metodologije testiranja prije liječenja. Potrebno je uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice.

Ukoliko ranije nije provedeno, preporuča se provesti testiranje u bolesnika u kojih se razmatra nastavak liječenja lijekom Teysuno umjesto liječenja drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo ili

kardiovaskularne toksičnosti, kako bi se utvrdilo utječe li fenotip i/ili genotip DPD-a na pojavu toksičnosti ostalih fluoropirimidina.

#### Genotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Testiranje na rijetke mutacije gena DPYD prije početka liječenja može identificirati bolesnike s nedostatkom DPD-a.

Četiri varijante gena DPYD, c.1905+1G>A [također poznata kao DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3, mogu uzrokovati potpuni izostanak ili smanjenje enzimske aktivnosti DPD-a. Druge rijetke varijante mogu također biti povezane s povećanim rizikom od teške ili životno ugrožavajuće toksičnosti.

Poznato je da određene homozigotne i složene heterozigotne mutacije u lokusu gena DPYD (npr. kombinacije četiri varijante s najmanje jednim alelom c.1905+1G>A ili c.1679T>G) uzrokuju potpuni ili gotovo potpuni izostanak enzimske aktivnosti DPD-a.

Bolesnici s određenim heterozigotnim varijantama gena DPYD (uključujući c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 varijante) imaju povećani rizik od teške toksičnosti tijekom liječenja fluoropirimidinima.

Učestalost heterozigotnog genotipa c.1905+1G>A u genu DPYD u bolesnika bijele rase je oko 1%, 1,1% za c.2846A>T, 2,6 - 6,3% za c.1236G>A/HapB3 varijante i 0,07 - 0,1% za c.1679T>G.

Podaci o učestalosti ove četiri varijante gena DPYD u pripadnika drugih rasa osim bijele su ograničeni. Trenutno se smatra da su četiri varijante gena DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) gotovo odsutne u populacijama afričkog (afroameričkog) ili azijskog porijekla.

#### Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD-a preporučuje se mjerenje razine endogenog DPD supstrata uracila (U) u krvi prije početka liječenja.

Povišene koncentracije uracila prije početka liječenja povezane su s povećanim rizikom od toksičnosti. Unatoč nedoumicama oko graničnih vrijednosti uracila koje određuju potpuni ili djelomični nedostatak DPD-a, treba smatrati da razina uracila u krvi  $\geq 16$  ng/ml i  $< 150$  ng/ml ukazuje na djelomični nedostatak DPD-a te je povezana s povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina, a da razina uracila u krvi  $\geq 150$  ng/ml ukazuje na potpuni nedostatak DPD-a te je povezana s rizikom od životno ugrožavajuće ili fatalne toksičnosti fluoropirimidina.

#### Mikrosatelitna nestabilnost (engl. *microsatellite instability*, MSI)

Teysuno nije proučavan u bolesnika s karcinomom želuca s MSI. Povezanost između osjetljivosti na 5-FU i MSI u bolesnika s karcinomom želuca nije jasna te povezanost između lijeka Teysuno i MSI u bolesnika s karcinomom želuca nije poznata.

#### Nepodnošenje/malapsorpcija glukoze/galaktoze

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Ostali oralni fluoropirimidini

Nisu dostupna klinička ispitivanja koja uspoređuju Teysuno s ostalim oralnim 5-FU spojevima. Zato se Teysuno ne može koristiti kao zamjena za ostale oralne 5-FU lijekove.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u odraslih niti pedijatrijskih bolesnika.

### Brivudin

U literaturi je opisana klinički značajna interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-fluorouracila, tegafura), koja proizlazi iz inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze brivudinom. Ta interakcija, koja dovodi do povećanja toksičnosti fluoropirimidina, može biti smrtonosna. Stoga se brivudin ne smije primjenjivati istodobno s lijekom Teysuno (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Između završetka liječenja brivudinom i početka liječenja lijekom Teysuno moraju proći najmanje 4 tjedna. Liječenje brivudinom može se započeti 24 sata nakon posljednje doze lijeka Teysuno.

### Ostali fluoropirimidini

Istodobna primjena ostalih fluoropirimidina kao što su kapecitabin, 5-FU, tegafur ili flucitozin može dovesti do dodatne toksičnosti i kontraindicirana je. Preporučuje se minimalni period ispiranja ('washout') od 7 dana između primjene lijeka Teysuno i primjene ostalih fluoropirimidina. Potrebno je slijediti period ispiranja opisan u sažetku opisa svojstava ostalih fluoropirimidinskih lijekova ako se Teysuno primjenjuje nakon njih.

### Inhibitori CYP2A6

Kako je CYP2A6 glavni enzim odgovoran za konverziju tegafura u 5-FU, treba izbjegavati istodobnu primjenu poznatog CYP2A6 inhibitora i lijeka Teysuno, jer može doći do smanjenja učinkovitosti lijeka Teysuno (vidjeti dio 5.2).

### Folinat/folinatna kiselina

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni folinatne kiseline s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Metaboliti folinata/folinatne kiseline tvore trojnu strukturu s timidilat sintetazom i fluorodeoksiuridin monofosfatom (FdUMP) što potencijalno povećava citotoksičnost 5-FU-a. Preporučuje se oprez jer je poznato da folinatna kiselina povećava aktivnost 5-FU-a.

### Nitroimidazoli uključujući metronidazol i misonidazol

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni nitroimidazola s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Nitroimidazoli mogu smanjiti klirens 5-FU-a i tako povećati njegove razine u plazmi. Preporučuje se oprez jer istodobna primjena nitroimidazola može povećati toksičnost lijeka Teysuno.

### Metotreksat

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni metotreksata s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Poliglutaminski metotreksat inhibira timidilat sintetazu i dihidrofolat reduktazu što potencijalno povećava citotoksičnost 5-FU-a. Preporučuje se oprez jer istodobna primjena može povećati toksičnost lijeka Teysuno.

### Klozapin

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni klozapina s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Zbog mogućih aditivnih farmakodinamičkih učinaka (mijelotoksičnost), preporučuje se oprez jer istodobna primjena može povećati rizik i težinu hematološke toksičnosti lijeka Teysuno.

### Cimetidin

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni cimetidina s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Istodobna primjena može smanjiti klirens i tako povećati razine 5-FU-a u plazmi. Preporučuje se oprez jer istodobna primjena može povećati toksičnost lijeka Teysuno.

### Antikoagulansi derivati kumarina

Aktivnost antikoagulansa derivata kumarina povećava se primjenom lijeka Teysuno. Preporučuje se oprez jer istodobna primjena lijeka Teysuno i kumarinske antikoagulantne terapije može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

### Fenitoin

Fluoropirimidini mogu povećati koncentraciju fenitoina u plazmi kod istodobne primjene s fenitoinom uzrokujući fenitoinsku toksičnost. Preporučuje se česti nadzor razina fenitoina u krvi/plazmi kod istodobne primjene lijeka Teysuno i fenitoina. Ako je indicirano, treba prilagoditi dozu fenitoina u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za fenitoin. Ako se razvije toksičnost fenitoina, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

### Ostalo

Na osnovu nekliničkih podataka, alopurinol može smanjiti antitumorsku aktivnost zbog sprječavanja fosforilacije 5-FU-a. Stoga treba izbjegavati njegovu istodobnu primjenu s lijekom Teysuno.

### Hrana

Primjena lijeka Teysuno uz obrok smanjuje izloženost oteracilu i gimeracilu izražavajući veći učinak oteracila od gimeracila (vidjeti dio 5.2). Treba ga uzimati s vodom najmanje 1 sat prije ili 1 sat nakon obroka (vidjeti dio 4.2).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama u reproduktivnoj dobi treba savjetovati izbjegavanje trudnoće tijekom liječenja ovim lijekom.

Potrebno je poduzeti kontraceptivne mjere i u muških i u ženskih bolesnika tijekom i do 6 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Teysuno.

### Trudnoća

Teysuno je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Bilo je nekih prikaza slučajeva abnormalnosti fetusa. Kao i kod drugih fluoropirimidina, primjena lijeka Teysuno uzrokuje embrioletnost i teratogenost u životinja (vidjeti dio 5.3). Ako tijekom liječenja lijekom Teysuno dođe do trudnoće, liječenje treba prekinuti te treba ukazati na mogući rizik za fetus. Treba razmotriti genetičko savjetovanje.

### Dojenje

Teysuno je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Nije poznato izlučuju li se Teysuno ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su izlučivanje lijeka Teysuno ili njegovih metabolita u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Mora se prekinuti dojenje tijekom liječenja lijekom

Teysuno.

## Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom na ljudsku plodnost. Pretkliničke studije nisu pokazale utjecaj lijeka Teysuno na plodnost u mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cisplatin o njegovom učinku na plodnost, trudnoću i dojenje.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Teysuno umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog umora, omaglice, zamagljenog vida i mučnine kao najčešćih nuspojava lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Cjelokupni sigurnosni profil lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom prvenstveno je baziran na podacima iz kliničkih studija provedenih na 593 bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca liječenih ovim režimom. Dodatno postoji postmarketinško iskustvo na preko 866 000 azijskih bolesnika (pretežno Japanaca).

U 593 bolesnika liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom, najčešće zabilježene teške nuspojave (stupnja 3 ili višeg s učestalošću namanje 10%) bile su neutropenija, anemija i umor.

#### Tablični popis nuspojava

Korištene su sljedeće odrednice u procjeni učestalosti nuspojava: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Učestalosti vrlo čestih, čestih i manje čestih nuspojava potječu od 593 bolesnika liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom tijekom kliničkih studija. Učestalosti medicinski relevantnih rijetkih i vrlo rijetkih nuspojava procijenjene su iz postmarketinškog praćenja 866 000 bolesnika iz Azije (uglavnom Japanaca) liječenih terapijom na bazi lijeka Teysuno. Svaki je termin predstavljen samo u svojoj zajedničkoj kategoriji, a unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 9: Nuspojave prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti unutar svake grupe učestalosti

Klasifikacija organskih sustava <sup>a</sup>	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko/Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije			neutropenijska sepsa, septički šok, sepsa, infekcija, pneumonija, bakterijemija, infekcija respiratornog trakta, infekcija gornjeg respiratornog trakta, akutni pijelonefritis, infekcija urinarnog trakta, faringitis, nazofaringitis, rinitis, infekcija zubi, kandidijaza, oralni herpes, paronihija, furunkul	reaktivacija hepatitisa B
Dobročudne, zloćudne i nespecifične novotvorine (uklj. ciste i polipe)			krvarenje iz tumora, bol uzrokovana tumorom	

Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija	febrilna neutropenija, limfopenija	pancitopenija, produljeno protrombinsko vrijeme, povećan INR, hipoprotrombinemija, skraćeno protrombinsko vrijeme, granulocitoza, leukocitoza, eozinofilija, limfocitoza, smanjen broj monocita, povećan broj monocita, trombocitemija	diseminirana intravaskularna koagulacija
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			krvarenje u nadbubrežnoj žlijezdi	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	dehidracija, hipokalijemija, hiponatrijemija, hipokalcemija, hipomagnezijemija, hipoalbuminemija, hiperkalijemija	hiperglikemija, porast alkalne fosfataze u krvi, porast laktat dehidrogenaze u krvi, hipofosfatemija, hipermagnezijemija, giht, hipoproteinemija, hiperglobulinemija, hiperlipidemija, smanjen oralni unos	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica	stanje zbunjenosti, uznemirenost, poremećaj osobnosti, halucinacije, depresija, anksioznost, smanjeni libido, spolna inhibicija	
Poremećaji živčanog sustava	periferna neuropatija	vertoglavica, glavobolja, promjena okusa	cerebrovaskularni događaj, infarkt malog mozga, cerebrovaskularni poremećaj, konvulzije, ishemijski inzult, sinkopa, hemipareza, afazija, ataksija, metabolička encefalopatija, gubitak svijesti, akustični neuritis, oštećenje memorije, poremećaj ravnoteže, pospanost, tremor, ageuzija, parosmija, osjećaj pečenja, formikacija	leukoencefalopatija, anosmija
Poremećaji oka		poremećaj vida, poremećaj suzenja, konjunktivitis, poremećaj rožnice <sup>b</sup>	očna alergija, ptoza ocnog kapka, eritem ocnog kapka	
Poremećaji uha i labirinta		poremećaj sluha, gluhoća	vertoglavica, začepljenost uha, nelagoda u uhu	
Srčani poremećaji			zatajenje srca, akutni infarkt miokarda, perikardijalni izljev, fibrilacija atrijska, angina pektorisa, srčana fibrilacija, tahikardija, palpitacije	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, duboka venska tromboza, hipertenzija	tromboza ilijačne arterije, hipovolemijski šok, arterijska tromboza udova, tromboza, crvenilo, venska zdjelčna tromboza, tromboflebitis, flebitis, površinski flebitis, ortostatska hipotenzija, hematomi, hiperemija, navale vrućine	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja, epistaksa, štucanje, kašalj	plućna embolija, krvarenje respiratornog trakta, dispneja u naporu, faringolaringealna bol, rinoreja, faringealni eritem, alergijski rinitis, disfonija, produktivni kašalj, nazalna kongestija	intersticijska bolest pluća



Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, mučnina, zatvor	gastrointestinalno krvarenje, stomatitis, gastrointestinalna upala, flatulencija, abdominalna bol, disfagija, abdominalna nelagoda, dispepsija, suha usta	gastrointestinalna perforacija, ezofagitis, gastrointestinalna infekcija, ileus, gastrointestinalna opstrukcija, ascites, edem usana, spazam jednjaka, čir na želucu, gastroezofagealna refluksna bolest, refluksni gastritis, retroperitonealna fibroza, gastrointestinalni poremećaj, analno krvarenje, hemoroidi, hipersekrecija slin, dizanje želuca, poremećaj žlijezda slinovnica, upala usana, aerofagija, podrigivanje, glosodinija, oralna bol, lomljivost zubi	akutni pankreatitis, terminalni ileitis
Poremećaji jetre i žuči		hiperbilirubinemija, povećanje alanin-aminotransferaze, povećanje aspartat-aminotransferaze	abnormalni testovi funkcije jetre, povećanje gama-glutamilttransferaze	akutno zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		sindrom šake-stopala, osip, hiperpigmentacija kože, suha koža, svrbež, alopecija	eksfolijativni osip, ekfolijacija kože, nekrolitički migracijski eritem, krvavi mjehurići, alergijski dermatitis, kožna reakcija, akneformni dermatitis, eritem, povećana sklonost modricama, purpura, hiperhidroza, noćno znojenje, atrofija noktiju, poremećaj pigmentacije, diskoloracija kože, hipertrichoza	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcije fotoosjetljivosti, poremećaji noktiju
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićno-koštana bol	spazmi mišića, artralgiya, bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u vratu, bol u kostima, oticanje zglobova, nelagoda u udovima, mišićna napetost, mišićna slabost	rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		zatajenje bubrega, porast kreatinina u krvi, smanjenje brzine glomerularne filtracije, porast ureje u krvi	toksična nefropatija, oligurija, hematurija, oštećenje bubrega, polakizurija, povećan kreatinin u krvi, smanjen kreatinin u krvi	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erektilna disfunkcija, osjetljivost dojki, bol u bradavicama	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, astenija	upala sluznice, pireksija, gubitak na težini, periferni edem, zimica	multiorgansko zatajenje, redukcija općeg statusa, bol, edem, bol u prsima, nelagoda u prsima, generalizirani edem, edem lica, lokalno oticanje, lokalizirani edem, povećanje težine, prerana sitost, osjećaj hladnoće, reakcija na mjestu primjene, malaksalost	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			kontuzije, medikacijske pogreške	
<p><sup>a</sup> Nuspojave u klasi organskih sustava „Pretrage“ su preraspodijeljene u klinički odgovarajuće klase organskih sustava koji se odnose na ciljani organ.</p> <p>Različiti MedDRA izrazi koji se smatraju klinički sličnima, grupirani su u pojedinačni termin.</p> <p><sup>b</sup> uklj. oštećenje epitela rožnice, erozija rožnice, lezija rožnice, zamućenje rožnice, perforacija rožnice, keratitis, točkasti keratitis, ulcerozni keratitis, nedostatak limbalnih matičnih stanica, smanjena oštrina vida, oštećenje vida, zamagljen vid.</p>				

### Ostale kliničke studije s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom

Iako su ispitivanja lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom provedena u Japanu koristeći doze i raspored doziranja koji se razlikovao od ovog režima, profil sigurnosti primjene lijeka iz tih ispitivanja je bio sličan; najčešće toksičnosti bile su hematološka i gastrointestinalna te umor i anoreksija.

### Iskustvo postmarketinškog praćenja u bolesnika s karcinomom želuca

Profil sigurnosti primjene lijeka Teysuno u postmarketinškom ispitivanju praćenja sigurnosti provedenom u Japanu na 4177 bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca liječenih lijekom Teysuno, bio je uglavnom sličan onome opaženom s ovim režimom te onom opaženom u japanskim registracijskim ispitivanjima (tj. glavne toksičnosti su bile leukocitopenija, anoreksija i mučnina/povraćanje).

### Sigurnost primjene lijeka Teysuno u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom u kojih nije moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo ili kardiovaskularne toksičnosti

U podskupini od 53 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, unutar kohortne studije na 200 bolesnika s različitim solidnim tumorima, većina ovih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (92%) koji su razvili kardiotoksičnost dok su bili na kemoterapiji na bazi kapecitabina ili 5-FU moglo se sigurno prebaciti na S-1 i nastaviti s liječenjem, uz ponavljajuću kardiotoksičnost (stupanj 1) uočenu u 8% bolesnika. Ostali štetni događaji tijekom liječenja S-1 u ovoj podskupini uključivali su hematološku toksičnost stupnja 3-4 u 8% i nehematološke štetne događaje stupnja 2-4 u 36% bolesnika (neuropatija 15%, infekcija 7%, tromboembolički događaj 6%, proljev 4%, mučnina 2%, sindrom šaka-stopalo 2%).

U retrospektivnoj kohortnoj studiji na 47 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom iz nizozemskog registra bolesnika s kolorektalnim karcinomom (PLCRC) koji su prešli na S-1 zbog sindroma šaka-stopalo izazvanog kapecitabinom (n=36) ili kardiotoksičnosti (n=10), težina sindroma šaka-stopalo se smanjila ili se on potpuno povukao tijekom liječenja S-1 te nije zabilježen niti jedan slučaj ponovne pojave srčane toksičnosti u 10 bolesnika koji su prešli na S-1 zbog srčanih štetnih događaja.

### Opis odabranih nuspojava

#### Očna toksičnost

Pojmovi očne toksičnosti uzrokovane liječenjem, kombinirani su kako slijedi. Jedina nuspojava stupnja 3 ili višeg bilo je smanjenje oštine vida.

- poremećaj vida uključuje nuspojave zamagljenog vida, diplopije, fotopsije, smanjene oštine vida i sljepoće;
- poremećaj suznog aparata uključuje nuspojave pojačanog suzenja, suhog oka i dakriostenoze;
- poremećaj oka uključuje nuspojave pruritusa, očne hiperemije, iritacije oka, poremećaja oka i osjećaja stranog tijela u očima.

#### Neuropatija

Zabilježene su centralna i periferna neuropatija u bolesnika liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Pojam periferna neuropatija uključuje sljedeće zabilježene nuspojave: periferna senzorna neuropatija, parestezija, hipoestezija, periferna neuropatija, polineuropatija, neurotoksičnost i disestezija.

### Posebne populacije

### Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

Usporedba sigurnosti primjene lijeka između 71 bolesnika u dobi  $\geq 70$  godina (stariji bolesnici) i 450 bolesnika u dobi  $< 70$  godina liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom u FLAGS studiji je pokazala da je incidencija svih nuspojava stupnja 3 ili višeg (62% prema 52%), svih ozbiljnih nuspojava (30% prema 19%) kao i udio preranog povlačenja iz studije zbog nuspojava oba lijeka: lijeka Teysuno i cisplatina (21% prema 12%) bila viša kod bolesnika u dobi  $\geq 70$  godina. Populacijske farmakokinetičke analize su pokazale da je izloženost 5-FU-u također težila porastu s dobi bolesnika, ali je porast bio unutar raspona individualne varijabilnosti. Ove promjene s dobi bile su povezane s promjenama bubrežne funkcije mjerene klirensom kreatinina (vidjeti dio 5.2).

### Spol

Nije bilo klinički relevantnih razlika u sigurnosti primjene između muškaraca (N=382) i žena (N=139) u FLAGS studiji.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 5.2)

Usporedba 218 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega na početku liječenja (CrCl 51 do 80 ml/min) s 297 bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom na početku liječenja (CrCl  $> 80$  ml/min) liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom u FLAGS studiji, indicirala je da nema klinički značajnih razlika u sigurnosti primjene između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega i onih s normalnom funkcijom bubrega.

U studiji provedenoj na bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega najčešće zabilježene nuspojave tijekom svih ciklusa kroz sve kohorte bile su proljev (57,6%), mučnina (42,4%), povraćanje (36,4%), umor (33,3%) i anemija (24,2%). U toj studiji je 7 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega primalo 20 mg/m<sup>2</sup> lijeka Teysuno dva puta dnevno, dok je 7 bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega primalo 20 mg/m<sup>2</sup> lijeka Teysuno jedanput na dan. Nije uočena toksičnost koja ograničava dozu u 1. ciklusu u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Incidencije nuspojava poremećaja krvi i limfnog sustava uočenih kroz sve cikluse u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega iznosile su 28,6% i 44,4%. Doza za jednog bolesnika u kohorti bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega smanjena je na 13,2 mg/m<sup>2</sup> jednom dnevno na početku 12. ciklusa zbog nuspojava (proljev stupnja 2) u 11. ciklusu.

### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja s lijekom Teysuno samim ili u kombinaciji s cisplatinom u pedijatrijskih bolesnika.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Najveća primijenjena pojedinačna doza lijeka Teysuno je bila 1400 mg; bolesnik je razvio leukopeniju (stupnja 3). Zabilježene manifestacije akutnog predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, proljev, mukozitis, gastrointestinalne iritacije, krvarenje, depresiju koštane srži i zatajenje disanja. Medicinsko zbrinjavanje kod predoziranja treba uključiti uobičajene terapijske i suportivne medicinske intervencije usmjerene na ispravljanje prisutnih kliničkih manifestacija i sprječavanje njihovih mogućih komplikacija.

Nema poznatih dostupnih antidota za slučaj predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastične tvari, antimetaboliti, ATK oznaka: L01BC53.

#### Mehanizam djelovanja

Teysuno je oralni fluoropirimidinski lijek za liječenje raka. On je kombinacija fiksnih doza tri djelatne tvari, tegafura, koji se nakon apsorpcije konvertira u anti-kancerogenu supstanciju 5-FU; gimeracila, inhibitora dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) za sprječavanje razgradnje 5-FU-a u tijelu; i oteracila, inhibitora orotat fosforiboziltransferaze (OPRT) koji smanjuje aktivnost 5-FU-a u normalnoj gastrointestinalnoj sluznici. Kombinacija tegafura, gimeracila i oteracila u molarnim omjerima 1:0,4:1 je optimalna za održavanje izloženosti 5-FU-u i tako održava antitumorsku aktivnost istodobno smanjujući toksičnost povezanu s 5-FU-om.

Tegafur je predlijevak 5-FU-a s dobrom oralnom bioraspoloživost. Nakon oralne primjene tegafur se postupno konvertira u 5-FU *in vivo*, uglavnom uz pomoć enzimske aktivnosti CYP2A6 u jetri. 5-FU se metabolizira uz pomoć jetrenog enzima DPD. 5-FU se aktivira unutar stanica fosforilacijom, u aktivni metabolit, 5-fluoro-deoksiuridin-monofosfat (FdUMP). FdUMP i reducirani folat se vežu na timidilat sintetazu što vodi do nastanka ternarnog kompleksa koji inhibira sintezu DNA. Dodatno, 5-fluorouridin-trifosfat (FUTP) se ugrađuje u RNA uzrokujući poremećaj funkcija RNA.

Gimeracil inhibira metabolizam 5-FU-a reverzibilnom i selektivnom inhibicijom DPD-a, primarnog metaboličkog enzima 5-FU-a, čime se postiže viša koncentracija 5-FU-a u plazmi primjenom niže doze tegafura.

U ispitivanjima na životinjama, nakon oralne primjene, oteracil se u visokim koncentracijama raspođjeljuje u tkivima normalnog gastrointestinalnog trakta dok su u krvi i tumorskom tkivu vidljive znatno niže koncentracije.

#### Farmakodinamički učinci

U studiji povećanja doze koja je uspoređivala podnošljivost 5-FU-a u lijeku Teysuno i tegafur + gimeracil (bez oteracila) u grupi koja je primala tegafur + gimeracil, nije se mogla postići doza od 25 mg/m<sup>2</sup> u odsutnosti oteracila zbog pojave toksičnosti koja ograničava dozu (proljevanje stupnja 3 u 2 bolesnika i kardiorespiratorni zastoj u jednog bolesnika). Farmakokinetički profil 5-FU-a je bio sličan u prisustvu i odsustvu oteracila.

Srednja maksimalna koncentracija 5-FU-a u plazmi ( $C_{max}$ ) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) bile su otprilike 3 puta veće nakon primjene lijeka Teysuno nego nakon primjene samog tegafura, usprkos 16 puta nižoj dozi lijeka Teysuno (50 mg tegafura) u usporedbi sa samim tegafurom (800 mg), a pripisuju se inhibiciji DPD-a gimeracilom. Maksimalna koncentracija uracila u plazmi opažena je nakon 4 sata, s povratom na početnu vrijednost unutar otprilike 48 sati nakon primjene, upućujući na reverzibilnost inhibicije DPD-a gimeracilom.

Ispitivanje učinka lijeka Teysuno na repolarizaciju srca provedeno u bolesnika s uznapredovalim rakom ispunilo je definiciju za negativnu studiju prema ICH smjernicama (engl. International Conference on Harmonisation). Nije uočena konzistentna veza između apsolutnih vrijednosti OTcF intervala ili promjene početne vrijednosti i maksimalne koncentracije sastojaka lijeka Teysuno u plazmi.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Studija faze I odredila je važeći režim evaluacijom kohorte lijeka Teysuno i cisplatina u dozama od 30

mg/m<sup>2</sup> i 60 mg/m<sup>2</sup> (uočene toksičnosti koje su ograničavale dozu [DLT od engl. *dose-limiting toxicities*] bile su umor, proljev i dehidracija); 25 mg/m<sup>2</sup> i 60 mg/m<sup>2</sup>; i 25 mg/m<sup>2</sup> i 75 mg/m<sup>2</sup>. Unatoč nedostatka DLT u posljednjoj kohorti, doza cisplatina nije se povećavala iznad 75 mg/m<sup>2</sup>.

U studiji faze III FLAGS nije bilo vidljive povezanosti između AUC 5-FU-a (Teysuno/cisplatin skupina) i koncentracije 5-FU-a (5-FU/cisplatin skupina) tijekom 1. ciklusa i ishoda učinkovitosti: ukupnog preživljenja ili preživljenja bez progresije bolesti.

Provedena je studija faze I za evaluaciju farmakokinetike sastojaka lijeka Teysuno i njegovih metabolita u bolesnika oboljelih od raka s oštećenom bubrežnom funkcijom u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. U toj je studiji antitumorska aktivnost mjerena najboljim tumorskim odgovorima. Glavnina bolesnika (70,4%) imala je stabilnu bolest kao najbolji odgovor (bazirano na ocjeni ispitivača korištenjem RECIST kriterija) a 29,6% bolesnika imalo je progresiju bolesti kao najbolji ukupni odgovor. Nisu uočene toksičnosti koje ograničavaju dozu u prvom ciklusu liječenja.

### Uznapredovali rak želuca

Podaci multicentrične, multinacionalne (isključivši Aziju), randomizirane, kontrolirane, otvorene studije faze III (FLAGS) podupiru primjenu lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom za liječenje bolesnika s uznapredovalim rakom želuca. U toj studiji, 521 bolesnik je randomiziran u skupinu liječenu lijekom Teysuno (25 mg/m<sup>2</sup> oralno dva puta dnevno tijekom 21 dan, nakon čega slijedi odmor od 7 dana) i cisplatinom (75 mg/m<sup>2</sup> intravenskom infuzijom jednom u svaka 4 tjedna) a 508 bolesnika je randomizirano u skupinu liječenu 5-FU-om (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 sata kao kontinuirana intravenska infuzija od 1. do 5. dana, ponovljeno svaka 4 tjedna) i cisplatinom (100 mg/m<sup>2</sup> kao intravenska infuzija 1. dan, ponavljano svaka 4 tjedna). Karakteristike bolesnika su prikazane u Tablici 10.

Tablica 10: Demografske i osnovne karakteristike bolesnika u FLAGS studiji

	<b>Teysuno + cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (N=521)</b>	<b>5-FU + cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> (N=508)</b>
Spol, n (%)		
muški	382 (73)	347 (68)
ženski	139 (27)	161 (32)
Dob, godine		
medijan (raspon)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
bijela	447 (86)	438 (86)
crna ili afrička američka	5 (1,0)	7 (1,4)
azijska	4 (0,8)	4 (0,8)
američki Indijanci ili domoroci s Aljaske	4 (0,8)	6 (1,2)
ostali	61 (12)	53 (10)
ECOG status izvedbe, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokacija primarne lezije, n (%)		
želudac	438 (84)	417 (82)
gastro-ezofagealni spoj	82 (16)	88 (17)
oboje	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatska bolest, n (%)		
≥ 2 metastatska sijela	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Za primarni ishod ukupnog preživljenja, Teysuno u kombinaciji s cisplatinom nije bio inferioran u odnosu na 5-FU u kombinaciji s cisplatinom (vidjeti Tablicu 11). U vrijeme primarne analize, medijan praćenja

za ukupno preživljenje u ukupnom setu analiza iznosio je 18,3 mjeseca.

Tablica 11: Ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije u FLAGS studiji

Ishod Populacija	Teysuno + cisplatin		5-FU + cisplatin		Omjer hazarda [95% CI]
	N	Medijan [95%CI], mjeseci	N	Medijan[95%CI], mjeseci	
Ukupno preživljenje					
Intent-to-treat	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Puni set analiza	521	8.6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Preživljenje bez progresije					
Puni set analiza	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

CI = interval pouzdanosti; Puni set analiza = svi randomizirani, liječeni bolesnici analizirani kako je naznačeno (primarno analizirana populacija)

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Teysuno u svim podskupinama pedijatrijske populacije za adenokarcinom želuca (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Metastatski kolorektalni karcinom nakon prelaska na liječenje lijekom Teysuno kada nije bilo moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo ili kardiovaskularne toksičnosti

Unutar europske kohortne studije od 200 bolesnika koji su prešli s terapije na bazi 5-FU ili kapecitabina zbog kardiotoksičnosti, kako bi nastavili s terapijom temeljenom na lijeku Teysuno, postoji podskupina bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (n=53). U ovoj podskupini, većina bolesnika (92%) uspjela je sigurno prijeći na terapiju lijekom Teysuno i nastaviti liječenje bez obzira na kombinacije liječenja, s rekurentnom kardiotoksičnošću uočenom u 8% bolesnika (svi stupanj 1). Ovim je prelaskom 100% bolesnika uspjelo završiti planiranu kemoterapiju. Osim toga, za bolesnike s kolorektalnim karcinomom s metastatskom bolešću, medijan ukupnog preživljenja bio je 26 mjeseci (95% CI 22-31), s 5-godišnjim stopama preživljavanja od 12%.

U retrospektivnoj kohortnoj studiji u 47 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom iz nizozemskog registra bolesnika s kolorektalnim karcinomom (PLCRC), koji prelaze na S-1 zbog sindroma šaka-stopalo izazvanog kapecitabinom (n=36) ili kardiotoksičnosti (n=10), medijan vremena od početka liječenja kapecitabinom do prve dokumentirane progresije bolesti nakon početka liječenja S-1 bio je 414 dana (95% interval pouzdanosti 332-568 dana).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika (PK, engl. *Pharmacokinetics*) pojedinačne i višestruke doze lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom evaluirana je u tri studije. Dodatno je provedeno 18 PK ispitivanja koristeći relevantni režim kao monoterapiju. Sva su ispitivanja provedena na bolesnicima oboljelim od raka.

### Apsorpcija

Nakon primjene jednostruke doze od 50 mg lijeka Teysuno (izraženo kao sadržaj tegafura) u muškarca (otprilike 30 mg/m<sup>2</sup> bazirano na površini tijela od 1,56 do 2,10 m<sup>2</sup> za tipičnog bolesnika; N=14), medijan T<sub>max</sub> za sastojke lijeka Teysuno tegafur, gimeracil i oteracil je iznosio 0,5; 1,0 i 2,0 sata, a aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD) AUC<sub>0-inf</sub> i C<sub>max</sub> iznosila je 14 595 ± 4340 ng.sati/ml i 1762 ± 279 ng/ml za tegafur, 1884 ± 640 ng.sati/ml i 452 ± 102 ng/ml za gimeracil, 556 ± 281 ng.sati/ml i 112 ± 52

ng/ml za oteracil. Medijan  $T_{max}$  za 5-FU je iznosio 2,0 sata, a aritmetička sredina  $AUC_{0-inf}$  i  $C_{max}$  iznosila je  $842 \pm 252$  ng.sati/ml i  $174 \pm 58$  ng/ml. Razine tegafura, gimeracila, oteracila i 5-FU-a bile su mjerljive kroz 10 sati nakon primjene. Nakon primjene doza od  $30 \text{ mg/m}^2$ , postignuti su uvjeti stanja dinamičke ravnoteže za tegafur, gimeracil i oteracil najdulje do 8. dana.

Nakon primjene višestruke doze ( $30 \text{ mg/m}^2$  izraženo kao sadržaj tegafura, dva puta na dan tijekom 14 dana;  $N=10$ ), medijan  $T_{max}$  za tegafur, gimeracil i oteracil je iznosio 0,8; 1,0 i 2,0 sati i odgovarajuća aritmetička sredina  $\pm$  SD  $AUC_{(0-12 \text{ sati})}$  i  $C_{max}$  iznosila je  $19\,967 \pm 6027$  ng.sati/ml i  $2970 \pm 852$  ng/ml za tegafur,  $1483 \pm 527$  ng.sati/ml i  $305 \pm 116$  ng/ml za gimeracil i  $692 \pm 529$  ng.sati/ml i  $122 \pm 82$  ng/ml za oteracil. Medijan  $T_{max}$  za 5-FU je iznosio 2,0 sata a aritmetička sredina  $AUC_{(0-12 \text{ sati})}$  i  $C_{max}$  iznosila je  $870 \pm 405$  ng.hr/ml i  $165 \pm 62$  ng/ml.

Primjena lijeka Teysuno s hranom rezultirala je smanjenjem  $AUC_{0-inf}$  za oteracil za otprilike 71%, a za gimeracil za otprilike 25% u odnosu na primjenu natašte. Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (od engl. Proton pump inhibitor, PPI) smanjila je učinak hrane na farmakokinetički profil oteracila, ali ne dovoljno da bi potpuno poništila utjecaj hrane.  $AUC_{0-inf}$  za 5-FU je smanjen za 15% kod uzimanja hrane u odnosu na vrijednosti bez uzimanja hrane, a izloženost tegafuru nije bila izmijenjena hranom (što pokazuje odsutnost učinka hrane).

Aritmetička sredina  $AUC_{0-inf}$  i  $C_{max}$  za 5-FU bila je otprilike 3 puta veća nakon primjene lijeka Teysuno (50 mg izraženo kao sadržaj tegafura) u odnosu na aritmetičku sredinu nakon primjene tegafura samog (800 mg), dok su  $AUC_{0-inf}$  i  $C_{max}$  vrijednosti za metabolit 5-FU-a,  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL) otprilike 15 – 22 puta niže nakon primjene lijeka Teysuno nego nakon primjene tegafura.

Oteracil kao sastojak lijeka Teysuno nije utjecao na farmakokinetičke profile 5-FU-a, tegafura, gimeracila, FBAL-a niti uracila. Sastojak gimeracil nije utjecao na farmakokinetički profil tegafura.

### Distribucija

Oteracil, gimeracil, 5-FU i tegafur se vezuju za proteine 8,4%, 32,2%, 18,4% i 52,3%. Vežanje za proteine u ljudskom serumu ne ovisi o koncentraciji u rasponu od 0,1 do 1,0  $\mu\text{g/ml}$  za oteracil, gimeracil i 5-FU i 1,2 do 11,8  $\mu\text{g/ml}$  za tegafur.

Nema kliničkih podataka o distribuciji radiooznačenih sastojaka lijeka Teysuno. Iako nisu dostupni intravenski podaci za Teysuno u ljudi, volumen distribucije može se grubo procijeniti iz podataka prividnog volumena distribucije i izlučivanja urinom kao  $16 \text{ l/m}^2$ ,  $17 \text{ l/m}^2$  i  $23 \text{ l/m}^2$  za tegafur, gimeracil i oteracil.

### Biotransformacija

Glavni put metabolizma tegafura je kroz konverziju u 5-FU pomoću CYP2A6 u jetri, dok je gimeracil stabilan u ljudskom homogenatu jetre (S9 frakcija) s litijevom soli adenzin 3'-fosfat-5'-fosfosulfata (PAPS; ko-faktor sulfotransferaze) ili nikotinamid adenin dinukleotid fosfatom (NADP). Bazirano na rezultatima *in vitro* studija, dio oteracila se neenzimatski razgrađuje želučanim sokovima u 5-azauracil (5-AZU), a potom konvertira u probavnom traktu u cijanurnu kiselinu (CA). 5-AZU i CA ne inhibiraju enzimsku aktivnost OPRT-a. Samo se mala količina oteracila metabolizira u jetri zbog njene slabe permeabilnosti.

*In vitro* evaluacija korištenjem ljudskih jetrenih mikrosoma upućuje na to da niti tegafur, niti gimeracil niti oteracil ne pokazuju nikakve značajne inhibitorne učinke na ispitivanu enzimsku aktivnost izoformi citokroma P450 (tj. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4).

*In vitro* evaluacija korištenjem primarnih kultura humanih hepatocita upućuje da tegafur (0,7 – 70  $\mu\text{M}$ ), gimeracil (0,2-25  $\mu\text{M}$ ) i oteracil (0,04-4  $\mu\text{M}$ ) imaju mali ili nikakav induksijski učinak na metaboličku aktivnost CYP1A2, CYP2B ili CYP3A4/5.

U kliničkim studijama korištenjem koncentracije uracila u plazmi za procjenu aktivnosti DPD-a, nisu uočene značajne promjene u koncentracijama uracila u plazmi nakon primjene jednostruke doze od 800 mg tegafura, dok su koncentracije uracila u plazmi značajno porasle nakon primjene jednostruke doze od 50 mg lijeka Teysuno (odražavajući inhibiciju DPD-a gimeracilom). Primjenom i jednostruke doze (50 mg) i višestruke doze (30 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan) lijeka Teysuno u ljudi, maksimalne koncentracije uracila koje odražavaju inhibiciju DPD-a opažene su otprilike 4 sata nakon primjene. Uočena je slična inhibicija i nakon jednostrukog i nakon višestrukog doziranja. Koncentracije uracila u plazmi vratile su se na osnovnu razinu otprilike 48 sati nakon primjene upućujući na reverzibilnost inhibicije DPD-a gimeracilom.

### Eliminacija

Prividni poluvijek eliminacije u ljudi ( $T_{1/2}$ ) 5-FU-a uočen nakon primjene lijeka Teysuno (sadrži tegafur, prolijek 5-FU-a) je bio duži (otprilike 1,6–1,9 sati) nego što je prethodno objavljeno nakon intravenske primjene 5-FU-a (10 do 20 minuta). Nakon jednokratne doze lijeka Teysuno, vrijednosti  $T_{1/2}$  kretale su se u rasponu od 6,7 do 11,3 sata za tegafur, od 3,1 do 4,1 sat za gimeracil te od 1,8 do 9,5 sati za oteracil.

Nakon primjene jednokratne doze lijeka Teysuno izlučilo se nepromijenjeno putem urina otprilike 3,8% do 4,2% primijenjenog tegafura, 65% do 72% primijenjenog gimeracila i 3,5% do 3,9% primijenjenog oteracila. Od metabolita, 9,5% do 9,7% primijenjenog tegafura izlučilo se u urinu kao 5-FU a otprilike 70% do 77% kao FBAL, računajući na otprilike 83% do 91% primijenjene doze lijeka Teysuno (ukupni tegafur + 5-FU + FBAL). Nakon primjene lijeka Teysuno nije bilo učinka gimeracila na bubrežni klirens tegafura, FBAL-a i 5-FU-a u usporedbi s njihovim klirensom nakon primjene tegafura samog.

### Linearnost/nelinearnost

U japanskoj studiji faze I koja je koristila 5 doznih skupina s rasponima doza od 25 do 200 mg/organizmu, uočen je dozi proporcionalan porast izloženosti tegafuru, gimeracilu i oteracilu. Međutim, povećanje izloženosti 5-FU-u bilo je veće od proporcionalnog povećanju doze tegafura.

### Farmakokinetika u posebnih populacija

Populacijska farmakokinetička analiza sastojaka lijeka Teysuno i metabolita provedena na 315 bolesnika, procjenjivala je utjecaj različitih faktora uključujući spol, dob, hranu, etničku pripadnost (bijelci prema Azijatima), bubrežnu funkciju i jetrenu funkciju. Bubrežna funkcija, kao što je vidljivo po klirensu kreatinina, bila je primarni faktor koji je utjecao na izloženost gimeracilu i 5-FU-u. Kako se smanjivala bubrežna funkcija, povećavala se dinamička ravnoteža izloženosti 5-FU-u. Ova analiza također pokazuje da je uočena tendencija promjene u farmakokinetici lijeka Teysuno s povećanjem životne dobi povezana s promjenom bubrežne funkcije mjerene klirensom kreatinina.

### Oštećenje funkcije bubrega

U studiji faze I monoterapije lijekom Teysuno koja je ispitivala farmakokinetiku sastojaka i metabolite u bolesnika s normalnom i oštećenom bubrežnom funkcijom, bolesnici s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 51 do 80 ml/min) koji su uzimali istu monoterapijsku dozu od 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan (maksimalna doza podnošenja (engl. *Maximum tolerated dose*, MTD) u monoterapiji) kao i bolesnici s normalnom funkcijom bubrega (CrCl > 80 ml/min) imali su povećanu aritmetičku sredinu  $AUC_{0-inf}$  5-FU-a u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30 do 50 ml/min) koji su uzimali smanjenu dozu od 20 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan nije pokazan značajni porast aritmetičke sredine  $AUC_{0-inf}$  5-FU-a u odnosu na isto u skupini bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Porast izloženosti 5-FU-u u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega u ovoj studiji zajedno s rezultatima simulacije u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, upućuje da doza lijeka



Teysuno od 25 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega može postići koncentraciju 5-FU-a u plazmi sličnu onoj postignutoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom koji su uzimali 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan kao monoterapiju kao i onoj postignutoj u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koji su uzimali 20 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan.

Nakon smanjenja doze lijeka Teysuno na 20 mg/m<sup>2</sup> primijenjene jednom dnevno u skupini bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min), vrijednosti AUC<sub>0-inf</sub> 5-FU-a jednostruke doze i AUC<sub>0-t</sub> 5-FU-a višestruke doze bile su otprilike dvostruko više u skupini bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s vrijednostima opaženima u skupini bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom koja je primala Teysuno u dozi od 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan. Za očekivati je usporedivost dnevne izloženosti 5-FU-u u tim skupinama jer je dnevna izloženost u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega bazirana na primjeni lijeka Teysuno jednom dnevno, dok je dnevna izloženost 5-FU-u u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega bazirana na primjeni lijeka Teysuno dva puta na dan. Međutim treba napomenuti da izloženost 5-FU-u može biti promjenjiva i neočekivano viša u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog fluktuacije funkcije bubrega u tih bolesnika.

### Oštećenje funkcije jetre

Nije bilo značajnih razlika u AUC 5-FU-a, tegafura, gimeracila ili oteracila bilo nakon jednostruke ili višestruke primjene doze lijeka Teysuno od 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s onima s normalnom funkcijom jetre. Nakon primjene jednostruke doze zabilježeno je značajno smanjenje C<sub>max</sub> 5-FU-a i gimeracila u skupini bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na C<sub>max</sub> 5-FU-a i gimeracila u skupini bolesnika s normalnom funkcijom jetre, ali ta razlika nije uočena nakon primjene višestruke doze lijeka.

### Etničke razlike

U studiji faze I ispitivana je farmakokinetika lijeka Teysuno u monoterapiji na Azijatima (Kinezi/Malezijci) i bijelcima (bolesnici iz SAD-a). U skladu s nižom CYP2A6 aktivnošću u azijskih bolesnika, AUC<sub>0-12</sub> tegafura je bila viša i T<sub>1/2</sub> duži u grupi Azijata u usporedbi s bijelcima. Vrijednosti AUC<sub>0-12</sub> gimeracila i uracila bile su usporedive među skupinama pokazujući da je DPD inhibicija slična za grupu Azijata i bijelaca. Izloženost 5-FU-u nije bila statistički značajno različita između te dvije skupine. AUC<sub>0-12</sub> oteracila u skupini Azijata iznosila je otprilike polovinu AUC<sub>0-12</sub> u skupini bijelaca, no ta razlika nije bila statistički značajna zbog velike individualne varijabilnosti.

Ispitivanja na japanskim bolesnicima ukazuju na utjecaj polimorfizma CYP2A6\*4 na farmakokinetiku lijeka Teysuno. Iako su varijante CYP2A6 povezane s farmakokinetičkom varijabilnošću tegafura, AUC gimeracila, na koji utječe funkcija bubrega, je ključni odlučujući faktor varijabilnosti farmakokinetike 5-FU-a. U (FLAGS) studiji faze III AUC tegafura je bila značajno viša u bolesnika s alelom CYP2A6\*4, no nije pronađena značajna razlika u AUC 5-FU-a i učestalosti nuspojava. Zato se razlike u polimorfizmu CYP2A6 između azijske i zapadne populacije ne smatraju ključnim odlučujućim faktorom za razlike u MTD-u između populacija. Međutim, dostupni ograničeni podaci za CYP2A6\*4/\*4 genotip u japanskih bolesnika liječenih lijekom Teysuno, sugeriraju značajni pad razina 5-FU-a u toj subpopulaciji. Ne može se dati preporuka doziranja za tu subpopulaciju. Alel CYP2A6\*4 je rijedak u populaciji bijelaca.

### Pedijatrijska populacija

Nisu provedene farmakokinetičke studije s lijekom Teysuno u pedijatrijskoj populaciji.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Studije toksičnosti ponovljene doze u štakora, pasa i majmuna dovele su do tipičnih promjena povezanih s primjenom antitumorskih lijekova pokazujući citotoksični učinak na populaciju stanica koje su brzo dijele,

kao što su anemija, smanjenje funkcije imunološkog i probavnog sustava, poremećaj spermatogeneze i atrofijska muških i ženskih organa za reprodukciju.

Liječenje lijekom Teysuno proizvodi različite učinke na koži štakora (keratoza na jastučićima stopala, i repu) i pasa (ljuštenje kože i erozije). Dodatno je uočena hiperpigmentacija kože i očiju i zamućenje rožnice u pasa te katarakta u štakora nakon ponovljene doze lijeka. Ove su promjene bile reverzibilne.

Nije uočeno da Teysuno utječe na plodnost bilo mužjaka bilo ženki štakora, no primjena u bilo koje vrijeme nakon začeća rezultirala je vanjskim, organskim i koštanim abnormalnostima fetusa štakora i kunića. Zato postoji visoki rizik za nastanak toksičnosti u kliničkim dozama, prvenstveno zbog tegafura (5-FU a nešto manje i oteracila).

Teysuno se nije pokazao kancerogenim ni u štakora ni u miševa. Nije se pokazao mutagen u *in vitro* Ames testu. Teysuno se pokazao klastogenim u *in vitro* ispitivanjima na stanicama pluća kineskog hrčka i slabo klastogenim u *in vivo* ispitivanjima na koštanoj srži miša.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

laktoza hidrat  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule

želatina  
željezov oksid, crveni (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
natrijev laurilsulfat  
talk

#### Tinta za označivanje

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
Indigo carmine (E132)  
karnauba vosak  
šelak, izbijeljeni  
glicerilmonooleat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PCTFE/PVC/Al neprozirni blisteri od kojih svaki sadrži 14 kapsula. Svako pakiranje sadrži 42 kapsule, 84 kapsule ili 126 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nakon rukovanja kapsulama treba oprati ruke.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. ožujka 2011.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenog 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg tegafura, 5,8 mg gimeracila i 15,8 mg oteracila (u obliku kalijeve soli).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 93,6 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Kapsula se sastoji od neprozirnog bijelog tijela i neprozirne bijele kapice s oznakom „TC442“ u sivoj boji.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Teysuno je indiciran u odraslih:

- za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca kada se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom (vidjeti dio 5.1).
- kao monoterapija ili u kombinaciji s oksaliplatinom ili irinotekanom, sa ili bez bevacizumaba, za liječenje bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom u kojih nije moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo ili kardiovaskularne toksičnosti koja se razvila tijekom adjuvantnog ili metastatskog liječenja.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Teysuno može propisivati samo kvalificiran liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika oboljelih od karcinoma s antineoplastičnim lijekovima.

Bolesnike treba opskrbiti receptima za antiemetike i lijekove protiv proljeva, za primjenu u izvanbolničkim uvjetima.

Ako se tjelesna težina bolesnika poveća ili smanji za  $\geq 10\%$  u odnosu na prethodni izračun površine tijela (engl. *body surface area*, BSA), mora se ponovno izračunati površina tijela bolesnika i prema njoj prilagoditi doza lijeka Teysuno, osim ako ta promjena nije jasno posljedica zadržavanja tekućine.

### Doziranje

*Uznapredovali karcinom želuca kada se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom*

Preporučena standardna doza lijeka Teysuno kada se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom iznosi 25 mg/m<sup>2</sup> (izraženo kao sadržaj tegafura) dva puta na dan, ujutro i navečer, tijekom 21 dana uzastopno, nakon čega slijedi 7 dana odmora (1 ciklus liječenja). Ovaj se ciklus liječenja ponavlja svaka 4 tjedna.

Standardne i smanjene doze lijekova Teysuno i cisplatina i izračunavanje doza prema površini tijela (BSA, engl. *body surface area*) za Teysuno u kombinaciji s cisplatinom, prikazane su u Tablicama 1 i 2.

Preporučeni režim doziranja cisplatina je 75 mg/m<sup>2</sup>, jednom u 4 tjedna, intravenskom infuzijom. Nakon 6 ciklusa treba prekinuti primjenu cisplatina bez ukidanja lijeka Teysuno. Ako se njegova primjena prekine prije 6. ciklusa, liječenje samo lijekom Teysuno može se nastaviti kada se postignu kriteriji za ponovni početak primjene.

Bolesnike na terapiji lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom treba pomno nadzirati te provoditi česte laboratorijske pretrage što uključuje hematološke pretrage, kontrolu funkcije jetre, bubrega i elektrolita u serumu. Ako je došlo do progresije bolesti ili ako je uočena nepodnošljiva toksičnost, liječenje treba prekinuti.

Za hidraciju prije primjene lijeka vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cisplatin.

#### Doze lijeka Teysuno kod uznapredovalog karcinoma želuca

Tablica 1: Standardna doza i dopušteno smanjenje doze lijekova Teysuno i/ili cisplatina kod uznapredovalog karcinoma želuca

Lijek	Standardna doza (mg/m <sup>2</sup> )		Smanjenje doze 1 (mg/m <sup>2</sup> )		Smanjenje doze 2 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
i/ili					
cisplatin	75	→	60	→	45
<sup>a</sup> izraženo kao sadržaj tegafura					

#### Izračun doze lijeka Teysuno kod uznapredovalog karcinoma želuca

Tablica 2: Standardna i smanjena doza kod uznapredovalog karcinoma želuca izračunata prema površini tijela (m<sup>2</sup>)

Doza lijeka Teysuno	Svaka doza u mg (svako doziranje) <sup>a</sup>	Ukupna dnevna doza u mg <sup>a</sup>	Broj kapsula za svaku dozu (2 doze/dan)	
			15 mg kapsule <sup>a</sup> (smeđe/bijele)	20 mg kapsule <sup>a</sup> (bijele)
<b>Standardna doza<sup>a</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Prvo smanjenje doze<sup>a</sup>: na 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
<b>Drugo smanjenje doze<sup>a</sup>: na 15 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,17 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	15	30	1	0

Izračunajte BSA na 2 decimale.

<sup>a</sup> izraženo kao sadržaj tegafura.

*Metastatski kolorektalni karcinom, kao monoterapija ili u kombinaciji s oksaliplatinom ili irinotekanom, sa ili bez bevacizumaba, u kojih nije moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo (engl. hand-foot syndrome, HFS) ili kardiotsičnosti*

Preporučena doza kod metastatskog kolorektalnog karcinoma za monoterapiju je 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno od 1. do 14. dana s pauzom od tjedan dana ( $\pm$  bevacizumab 7,5 mg/kg prvog dana). Za kombiniranu terapiju (s oksaliplatinom ili irinotekanom) preporuča se doza od 25 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno od 1. do 14. dana nakon čega slijedi pauza od tjedan dana.

#### Doze lijeka Teysuno kod metastatskog kolorektalnog karcinoma

Tablica 3a: Standardna doza i dopušteno smanjenje doze lijeka Teysuno kao monoterapija kod metastatskog kolorektalnog karcinoma

Lijek	Standardna doza (mg/m <sup>2</sup> )		Smanjenje doze 1 (mg/m <sup>2</sup> )		Smanjenje doze 2 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	30 <sup>a</sup>	→	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> izraženo kao sadržaj tegafura.					

Tablica 3b: Standardna doza i dopušteno smanjenje doze lijeka Teysuno kao kombinirana terapija kod metastatskog kolorektalnog karcinoma

Lijek	Standardna doza (mg/m <sup>2</sup> )		Smanjenje doze 1 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a,c</sup>
i/ili			
oksaliplatin <sup>b,c,d</sup>	130	→	100 <sup>e</sup>
irinotekan <sup>c,d</sup>	150-225 <sup>f</sup>	→	<sup>g</sup>
<sup>a</sup> izraženo kao sadržaj tegafura.			
<sup>b</sup> Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72.			
<sup>c</sup> Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C i sur. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885.			
<sup>d</sup> Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P i sur. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Rukopis dostavljen 2021</i> .			
<sup>e</sup> Winther SB, Liposits G, Skuladottir H i sur. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388.			
<sup>f</sup> Dok najbolja doza irinotekana nije poznata i koristi se u kombinaciji s Teysunom u rasponu između 150-225 mg/m <sup>2</sup> , najrelevantnije iskustvo dolazi od doziranja irinotekana od 180-200 mg/m <sup>2</sup> .			
<sup>g</sup> Ne može se dati nikakva preporuka te će smanjenje doze ovisiti o početnoj dozi.			

#### Izračun doze lijeka Teysuno kod metastatskog kolorektalnog karcinoma

Tablica 4: Standardna i smanjena doza kod metastatskog kolorektalnog karcinoma izračunata prema površini tijela (m<sup>2</sup>)

Doza lijeka Teysuno	Svaka doza u mg (svako doziranje) <sup>a</sup>	Ukupna dnevna doza u mg <sup>a</sup>	Broj kapsula za svaku dozu (2 doze/dan)	
			15 mg kapsule <sup>a</sup> (smeđe/bijele)	20 mg kapsule <sup>a</sup> (bijele)
<b>Standardna doza<sup>a</sup>: 30 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	70	140	2	2
BSA = 2,10 – 2,29 m <sup>2</sup>	65	130	3	1
BSA = 1,90 – 2,09 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
<b>Prvo smanjenje doze<sup>a</sup>: na 25 mg/m<sup>2</sup>#</b>				
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Drugo smanjenje doze<sup>a</sup>: na 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
Izračunajte BSA na 2 decimale. <sup>a</sup> izraženo kao sadržaj tegafura. Kwakman JJM i sur. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93 # 25 mg/m <sup>2</sup> je standardna doza kod kombinirane terapije s oksaliplatinom ili irinotekanom				

### Prilagodbe doza tijekom liječenja

#### *Općenito*

Toksičnost zbog primjene lijeka Teysuno treba kontrolirati simptomatskim liječenjem i/ili prestankom liječenja ili smanjenjem doze. Bolesnike treba obavijestiti o rizicima uzimanja lijeka Teysuno te ih uputiti da odmah obavijeste nadležnog liječnika ako dođe do umjerene ili teške toksičnosti.

Doze propuštene zbog toksičnosti se ne nadoknađuju kao ni doza koju bolesnik povratu nakon uzimanja.

Jednom smanjenu dozu lijeka Teysuno, ne treba ponovno povećavati.

#### *Kriteriji za prilagodbu doze lijeka Teysuno*

Prilagodbu doze zbog toksičnosti treba provesti u skladu s podacima u Tablicama 1, 3, 5, 6 i 7. U slučaju toksičnosti mogu se provesti najviše dva uzastopna smanjenja doze za svaki lijek, kao što je opisano u Tablici 1 kod uznapredovalog karcinoma želuca i Tablici 3 kod metastatskog kolorektalnog karcinoma. Svako smanjenje doze iznosi otprilike 20 - 25%.

U slučaju uznapredovalog karcinoma želuca, u Tablici 2 detaljno je vidljiv broj Teysuno kapsula koje

se primjenjuju za svaku razinu doze.

U slučaju metastatskog kolorektalnog karcinoma, u Tablici 4 detaljno je vidljiv broj Teysuno kapsula koje se primjenjuju za svaku razinu doze. Minimalni kriteriji za nastavak liječenja lijekom Teysuno nakon prekida zbog toksičnosti navedeni su u Tablici 8.

Prilagodba doze zbog toksičnosti lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom, može se provesti na dva načina.

#### Tijekom 4-tjednog ciklusa liječenja

Teysuno treba davati samo od 1. do 21. dana svakog ciklusa, tj. liječenje se ne provodi od 22. do 28. dana ciklusa. Dani ciklusa u kojima je izostalo liječenje zbog toksičnosti, ne smiju se nadoknađivati.

Tijekom ciklusa liječenja, prilagodbu doze treba provoditi za svaki pojedini lijek koji se smatra uzrokom toksičnosti, ako je takva distinkcija moguća. Ako se oba lijeka smatraju uzrokom toksičnosti ili ako nije moguće razlučiti koji od njih jest, treba smanjiti doze oba lijeka u skladu s preporučenim rasporedom smanjenja doze.

#### Na početku sljedećeg ciklusa liječenja

Ako je odgoda liječenja indicirana bilo za Teysuno bilo za cisplatin, treba odgoditi primjenu oba lijeka do postizanja uvjeta za ponovni početak liječenja s oba lijeka, osim ako liječenje jednim od navedenih lijekova nije trajno ukinuto.

#### *Prilagodbe doza lijeka Teysuno zbog nuspojava općenito, osim zbog hematološke i bubrežne toksičnosti*

Tablica 5: Raspored smanjenja doze lijeka Teysuno zbog toksičnosti uslijed primjene lijeka općenito, osim zbog hematološke i bubrežne toksičnosti

<b>Stupanj toksičnosti<sup>a</sup></b>	<b>Promjena doze lijeka Teysuno unutar 21-dnevnog ciklusa liječenja</b>	<b>Prilagodba doze lijeka Teysuno za sljedeću dozu/sljedeći ciklus</b>
<b>Stupanj 1</b>		
Pojava bilo kojeg štetnog događaja	Održavanje liječenja na istoj razini doze	nema
<b>Stupanj 2<sup>b,c</sup></b>		
Pojava bilo kojeg štetnog događaja	Odgoditi liječenje do postizanja toksičnosti stupnja 0 ili 1	nema
<b>Stupanj 3 ili viši<sup>c</sup></b>		
Prva pojava	Odgoditi liječenje do postizanja toksičnosti stupnja 0 ili 1	Smanjiti za 1 razinu doze od prethodne razine
Druga pojava	Odgoditi liječenje do postizanja toksičnosti stupnja 0 ili 1	Smanjiti za 1 razinu doze od prethodne razine
Treća pojava	Prekinuti liječenje	Prekinuti liječenje
<sup>a</sup> U skladu sa Zajedničkim terminološkim kriterijima štetnih događaja (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE) evaluacijskog programa liječenja karcinoma Nacionalnog Instituta za rak (engl. <i>US National Cancer Institute</i> ), verzija 3.0. <sup>b</sup> Za mučninu i/ili povraćanje stupnja 2, potrebna je optimizacija liječenja antiemeticima prije prekida liječenja lijekom Teysuno. <sup>c</sup> Prema nahođenju nadležnog liječnika, bolesnici mogu nastaviti liječenje bez smanjenja doze ili prekida liječenja zbog nuspojava (neovisno o stupnju) za koje je malo vjerojatno da će postati teške ili ugrožavati život (npr. alopecija, promjene seksualne funkcije i suha koža).		

#### *Prilagodbe doze zbog bubrežne toksičnosti*



Mora se odrediti klirens kreatinina (CrCl) za svaki ciklus prije početka liječenja, na 1. dan ciklusa.

Tablica 6. Prilagodba doze lijekova Teysuno i cisplatina u skladu s vrijednostima klirens kreatinina na početku ciklusa liječenja

<b>Klirens kreatinina</b>	<b>Prilagodba doze lijeka Teysuno na početku ciklusa liječenja</b>	<b>Prilagodba doze cisplatina na početku ciklusa liječenja</b>
≥ 50 ml/min	Nema prilagodbe doze	Nema prilagodbe doze
30 do 49 ml/min	Početak liječenja dozom smanjenom za jednu razinu	Početak liječenja cisplatinom s 50% smanjenom dozom u odnosu na prethodni ciklus
< 30 ml/min <sup>a</sup>	Odgoditi liječenje do postizanja kriterija za ponovni početak liječenja (≥ 30 ml/min) te početak liječenja dozom smanjenom za jednu razinu	Odgoditi liječenje cisplatinom do postizanja kriterija za ponovni početak liječenja (≥ 30 ml/min) te početak liječenja sa 50% smanjenom dozom u odnosu na prethodni ciklus

<sup>a</sup> Ne preporučuje se liječenje bolesnika sa CrCl < 30 ml/min osim ako korist liječenja lijekom Teysuno jasno premašuje rizike. Za smjernice vidjeti „*Prilagodbe doze za posebne populacije/Oštećenje funkcije bubrega.*“

#### *Prilagodbe doze zbog hematološke toksičnosti*

Tablica 7: Hematološka toksičnost zbog koje treba odgoditi liječenje lijekom Teysuno

<b>Jedinice</b>	<b>Neutrofili</b>	<b>Trombociti</b>	<b>Hemoglobin</b>	<b>Prilagodba doze lijeka Teysuno</b>
IU	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l	4,0 mmol/l	Odgoditi liječenje do postizanja kriterija za ponovni početak liječenja (vidjeti Tablicu 8) i tada nastaviti primjenu dozom smanjenom za jednu razinu

#### *Kriteriji za ponovni početak liječenja lijekom Teysuno*

Tablica 8: Minimalni kriteriji za nastavak liječenja lijekom Teysuno nakon odgode zbog toksičnosti

<b>Nehematološki</b>	<b>Hematološki</b>
Početak ili stupanj 1	Broj trombocita ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /l
Izračunati klirens kreatinina ≥ 30 ml/min <sup>a</sup>	Neutrofili ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l
	Hemoglobin ≥ 6,2 mmol/l
CrCl treba izračunati na početku svakog ciklusa na prvi dan ciklusa prije početka liječenja lijekom Teysuno.	
<sup>a</sup> Ne preporučuje se liječenje bolesnika sa CrCl < 30 ml/min osim ako korist liječenja lijekom Teysuno jasno premašuje rizike. Za smjernice vidjeti „ <i>Prilagodbe doze za posebne populacije/Oštećenje funkcije bubrega.</i> “	

#### *Prilagodbe doze za posebne populacije*

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

- blago oštećenje funkcije bubrega (CrCl 51 do 80 ml/min)

Ne preporučuje se prilagodba standardne doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

- umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30 do 50 ml/min)

Preporučena standardna doza u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega iznosi 20 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan (izraženo kao sadržaj tegafura) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

- teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl ispod 30 ml/min)

Iako bi se očekivala otprilike slična dnevna izloženost 5-FU-u u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kod doze od 20 mg/m<sup>2</sup> jednom dnevno, u usporedbi s 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2), primjena lijeka Teysuno se ne preporučuje zbog moguće veće incidencije štetnih događaja u smislu poremećaja krvi i limfnog sustava, osim ako korist liječenja lijekom Teysuno jasno premašuje rizike (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Nisu dostupni podatci u svezi primjene lijeka Teysuno kod bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega koji trebaju dijalizu (vidjeti dio 4.3).

#### *Starije osobe*

U obje indikacije, ne preporučuje se prilagodba standardne doze u bolesnika  $\geq 70$  godina starosti (vidjeti dio 4.8).

U starijih, osjetljivijih bolesnika, u slučaju metastatskog kolorektalnog karcinoma i u kojih nije moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo ili kardiovaskularne toksičnosti, preporučena doza je 20 mg/m<sup>2</sup> (izraženo kao sadržaj tegafura) dva puta dnevno, ujutro i navečer, tijekom 14 dana nakon čega slijedi pauza od 7 dana, u kombinaciji sa smanjenom dozom oksaliplatina (100 mg/m<sup>2</sup> prvoga dana 3-tjednog ciklusa).

#### *Oštećenje jetre*

U obje indikacije, ne preporučuje se prilagodba standardne doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Etnička skupina*

U obje indikacije, ne preporučuje se prilagodba standardne doze u bolesnika azijske etničke skupine (vidjeti dio 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Teysuno u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Zato Teysuno ne treba primjenjivati u djece i adolescenata do 18 godina starosti.

#### Način primjene

Kapsule treba uzimati kroz usta sa vodom, namanje 1 sat prije ili 1 sat nakon obroka (vidjeti dio 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na bilo koju djelatnu tvar (tegafur, gimeracil i oteracil) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Anamneza teških i neočekivanih reakcija na liječenje fluoropirimidinom.

- Poznati potpuni nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4).
- Trudnoća i dojenje
- Teška supresija koštane srži (teška leukopenija, neutropenija ili trombocitopenija; vidjeti dio 4.2, Tablica 7).
- Završni stadij bolesti bubrega u bolesnika koji trebaju dijalizu.
- Istodobna primjena drugih fluoropirimidina sa lijekom Teysuno.
- Nedavno ili istodobno liječenje brivudinom (za informacije o interakciji između lijekova vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Kontraindikacije za cisplatin, oksaliplatin, irinotekan i bevacizumab vidjeti u odgovarajućem sažetku opisa svojstava lijeka.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Toksičnosti koje ograničavaju dozu uključuju proljev i dehidraciju. Najveći broj nuspojava je reverzibilan, i kontrolira se simptomatskim liječenjem, prestankom liječenja ili smanjenjem doze.

##### Supresija koštane srži

Uslijed liječenja lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom, u bolesnika je uočena supresija koštane srži, uključujući neutropeniju, leukopeniju, trombocitopeniju, anemiju i pancitopeniju. Treba pažljivo motriti bolesnike s malim brojem bijelih krvnih stanica zbog infekcije i rizika od ostalih komplikacija neutropenije te ih liječiti sukladno indikaciji (npr. antibioticima, faktorom stimulacije granulocitnih kolonija [G-CSF]). U bolesnika sa malim brojem trombocita postoji povećani rizik krvarenja te ih je potrebno posebno nadzirati. Potrebno je prilagoditi dozu kao što je preporučeno u dijelu 4.2.

##### Reaktivacija hepatitisa B

Primjena lijeka Teysuno u prenosioca virusa hepatitisa B, HBc antigen negativnih i HBc antitijelo pozitivnih bolesnika, ili HBs antigen negativnih i HBs antitijelo pozitivnih bolesnika može rezultirati reaktivacijom hepatitisa B.

Prije početka liječenja lijekom Teysuno bolesnike treba testirati na infekciju virusom hepatitisa B (HBV). Prije nego se počne liječenje, u bolesnika s pozitivnim serološkim testom na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te bolesnika s pozitivnim testom na infekciju HBV-om tijekom liječenja, treba konzultirati stručnjake za liječenje bolesti jetre i hepatitisa B. Prenosiocima HBV-a, koji zahtijevaju liječenje lijekom Teysuno, treba pažljivo pratiti znakove i simptome aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te se preporuča naknadno praćenje testova funkcije jetre ili virusnih markera.

##### Proljev

Bolesnike s proljevom treba pažljivo nadzirati i ukoliko su dehidrirali provesti nadoknadu tekućine i elektrolita. Treba primijeniti profilaktičko liječenje proljeva, kao što je indicirano. Kad se razvije proljev treba rano započeti sa standardnom terapijom proljeva (npr. loperamid) i intravenskom primjenom tekućine/elektrolita. Ako nastupi proljev stupnja 2 ili višeg, a simptomi ustraju usprkos adekvatnom liječenju, treba implementirati odgodu/prilagodbu doze.

##### Dehidracija

Dehidraciju kao i bilo koji prateći poremećaj elektrolita treba spriječiti ili ispraviti na početku. Treba pomno pratiti moguću pojavu znakova dehidracije u bolesnika s anoreksijom, astenijom, mučninom, povraćanjem, proljevom, stomatitisom i gastrointestinalnom opstrukcijom. Dehidraciju treba agresivno kontrolirati rehidracijom i drugim odgovarajućim mjerama. Ako dehidracija dosegne stupanj 2 (ili viši) liječenje treba odmah prekinuti i dehidraciju ispraviti. Liječenje ne treba nastaviti sve dok se dehidracija i njeni uzroci ne isprave ili adekvatno kontroliraju. U slučaju nuspojave uslijed precipitacije treba prilagoditi dozu prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

### Bubrežna toksičnost

Liječenje lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom može biti praćeno privremenim smanjenjem brzine glomerularne filtracije prvenstveno uzrokovanim prerenalnim čimbenicima (npr. dehidracija, disbalans elektrolita, itd.). Nuspojave stupnja 3 ili višeg kao što su porast kreatinina u krvi, smanjenje klirensa kreatinina, toksična nefropatija i akutno zatajenje bubrega uočeni su u bolesnika koji su primali Teysuno u kombinaciji s cisplatinom (vidjeti dio 4.8). Za utvrđivanje ranih promjena bubrežne funkcije tijekom liječenja, treba pomno pratiti parametre funkcije bubrega (npr. serumski kreatinin, klirens kreatinina). Ako je uočeno pogoršanje brzine glomerularne filtracije, treba prilagoditi dozu lijeka Teysuno i/ili cisplatina u skladu s Tablicom 6 i poduzeti odgovarajuće suportivne mjere (vidjeti dio 4.2).

Dehidracija i proljev mogu povećati rizik renalne toksičnosti izazvane cisplatinom. Treba primijeniti hiperhidraciju (prisilnu diurezu) u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za cisplatin kako bi se smanjio rizik renalne toksičnosti povezan s liječenjem cisplatinom.

Gimeracil povećava izloženost 5-fluorouracilu (5-FU) inhibicijom DPD-a, primarnog enzima metabolizma 5-FU-a. Gimeracil se prvenstveno odstranjuje bubrezima (vidjeti dio 5.2); tako se, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom renalni klirens gimeracila smanjuje čime se povećava izloženost 5-FU-u. Zbog povećanja izloženosti 5-FU-u, može se očekivati povećanje toksičnosti uzrokovane liječenjem (vidjeti dio 5.2).

### Teško oštećenje funkcije bubrega

Ne preporuča se liječenje lijekom Teysuno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog moguće veće učestalosti neželjenih događaja krvi i limfnog sustava te mogućnosti neočekivano veće izloženosti 5-FU-u koja je rezultat fluktuacija bubrežne funkcije u takvih bolesnika, osim ako korist liječenja lijekom Teysuno jasno premašuje rizike (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

### Očna toksičnost

Najčešći poremećaji očiju, u bolesnika liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom koji su sudjelovali u ispitivanjima u Europi/Sjedinjenim Američkim Državama (EU/SAD), bili su poremećaji suženja oka (8,8%) uključujući pojačano suženje, suho oko i stečenu dakriostenozu (vidjeti dio 4.8).

Najveći broj očnih reakcija rješava se ili poboljšava privremenom obustavom primjene lijeka i pravilnim liječenjem (ukapavanjem umjetnih suza, antibiotskim očnim kapima, implantacijom staklenih ili silikonskih cjevčica u suzne kanale i/ili uporabom naočala radije nego kontaktnih leća). Potrebno je osigurati ranu detekciju očnih reakcija što uključuje rane konzultacije s oftalmologom u slučaju bilo kakvih trajnih simptoma, ili simptoma smanjenja vida, kao što su suženje ili simptomi na rožnici.

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cisplatin za poremećaje očiju uočene tijekom liječenja cisplatinom.

### Antikoagulansi - derivati kumarina

Treba pomno pratiti antikoagulantni odgovor (Međunarodno normirani omjer za protrombinsko vrijeme [INR] (prema engl. *International Normalized Ratio*) ili protrombinsko vrijeme [PV]) kod bolesnika koji

uzimaju oralnu antikoagulantnu terapiju derivatima kumarina i sukladno tomu prilagoditi dozu antikoagulansa (vidjeti dio 4.5). U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika koji su uzimali Teysuno, uporaba antikoagulansa - derivata kumarina bila je povezana s povećanim INR-om i gastrointestinalnim krvarenjem, sklonošću krvarenju, hematurijom i anemijom.

### Brivudin

Brivudin se ne smije primjenjivati istodobno s lijekom Teysuno. Prijavljeni su smrtni slučajevi nakon nastupa interakcije s kapecitabinom. Između završetka liječenja brivudinom i početka liječenja lijekom Teysuno moraju proći najmanje 4 tjedna, dok se liječenje brivudinom može započeti 24 sata nakon primjene posljednje doze lijeka Teysuno (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Ako se brivudin slučajno primijeni u bolesnika koji se liječe lijekom Teysuno, potrebno je poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti lijeka Teysuno. Preporučuje se bolesnike odmah hospitalizirati. Potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se spriječile sistemske infekcije i dehidracija.

### DPD induktori

Ako se induktori DPD-a primjenjuju istodobno s lijekom Teysuno, izloženost 5-FU-u možda neće moći dostići djelotvornu razinu. Kako induktori DPD-a nisu poznati, interakcija između induktora DPD-a i lijeka Teysuno ne može se evaluirati.

### **Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)**

Aktivnost DPD-a faktor je koji ograničava brzinu katabolizma 5-fluorouracila (vidjeti dio 5.2). Stoga su bolesnici s nedostatkom DPD-a pod povećanim rizikom od toksičnosti povezane s fluoropirimidinima, uključujući npr. stomatitis, proljev, upalu sluznice, neutropeniju i neurotoksičnost.

Toksičnost povezana s nedostatkom DPD-a obično se javlja tijekom prvog ciklusa liječenja ili nakon povećanja doze.

#### Potpuni nedostatak DPD-a

Potpuni nedostatak DPD-a je rijedak (u 0,01 - 0,5% bijelaca). Bolesnici s potpunim nedostatkom DPD-a izloženi su visokom riziku od životno ugrožavajuće ili fatalne toksičnosti i ne smiju se liječiti lijekom Teysuno (vidjeti dio 4.3).

#### Djelomični nedostatak DPD-a

Procjenjuje se da djelomični nedostatak DPD-a pogađa 3 - 9% populacije bijele rase. Bolesnici s djelomičnim nedostatkom DPD-a izloženi su povećanom riziku od teške i potencijalno životno ugrožavajuće toksičnosti. Kako bi se ograničila ova toksičnost, potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Nedostatak DPD-a treba smatrati parametrom koji treba uzeti u obzir zajedno s ostalim rutinskim mjerama za smanjenje doze. Smanjenje početne doze može utjecati na djelotvornost liječenja. Ako se ne razvije ozbiljna toksičnost, sljedeće doze mogu se povećati uz pažljivo praćenje.

#### Testiranje na nedostatak DPD-a

Preporučuje se fenotipsko i/ili genotipsko testiranje prije početka liječenja lijekom Teysuno unatoč nesigurnosti u pogledu optimalne metodologije testiranja prije liječenja. Potrebno je uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice.

Ukoliko ranije nije provedeno, preporuča se provesti testiranje u bolesnika u kojih se razmatra nastavak liječenja lijekom Teysuno umjesto liječenja drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo ili kardiovaskularne toksičnosti, kako bi se utvrdilo utječe li fenotip i/ili genotip DPD-a na pojavu toksičnosti ostalih fluoropirimidina.

### Genotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Testiranje na rijetke mutacije gena DPYD prije početka liječenja može identificirati bolesnike s nedostatkom DPD-a.

Četiri varijante gena DPYD, c.1905+1G>A [također poznata kao DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3, mogu uzrokovati potpuni izostanak ili smanjenje enzimske aktivnosti DPD-a. Druge rijetke varijante mogu također biti povezane s povećanim rizikom od teške ili životno ugrožavajuće toksičnosti.

Poznato je da određene homozigotne i složene heterozigotne mutacije u lokusu gena DPYD (npr. kombinacije četiri varijante s najmanje jednim alelom c.1905+1G>A ili c.1679T>G) uzrokuju potpuni ili gotovo potpuni izostanak enzimske aktivnosti DPD-a.

Bolesnici s određenim heterozigotnim varijantama gena DPYD (uključujući c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 varijante) imaju povećani rizik od teške toksičnosti tijekom liječenja fluoropirimidinima.

Učestalost heterozigotnog genotipa c.1905+1G>A u genu DPYD u bolesnika bijele rase je oko 1%, 1,1% za c.2846A>T, 2,6 - 6,3% za c.1236G>A/HapB3 varijante i 0,07 - 0,1% za c.1679T>G.

Podaci o učestalosti ove četiri varijante gena DPYD u pripadnika drugih rasa osim bijele su ograničeni. Trenutno se smatra da su četiri varijante gena DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) gotovo odsutne u populacijama afričkog (afroameričkog) ili azijskog porijekla.

### Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD-a preporučuje se mjerenje razine endogenog DPD supstrata uracila (U) u krvi prije početka liječenja.

Povišene koncentracije uracila prije početka liječenja povezane su s povećanim rizikom od toksičnosti. Unatoč nedoumicama oko graničnih vrijednosti uracila koje određuju potpuni ili djelomični nedostatak DPD-a, treba smatrati da razina uracila u krvi  $\geq 16$  ng/ml i  $< 150$  ng/ml ukazuje na djelomični nedostatak DPD-a te je povezana s povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina, a da razina uracila u krvi  $\geq 150$  ng/ml ukazuje na potpuni nedostatak DPD-a te je povezana s rizikom od životno ugrožavajuće ili fatalne toksičnosti fluoropirimidina.

### Mikrosatelitna nestabilnost (engl. *microsatellite instability*, MSI)

Teysuno nije proučavan u bolesnika s karcinomom želuca s MSI. Povezanost između osjetljivosti na 5-FU i MSI u bolesnika s karcinomom želuca nije jasna te povezanost između lijeka Teysuno i MSI u bolesnika s karcinomom želuca nije poznata.

### Nepodnošenje/malapsorpcija glukoze/galaktoze

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### Ostali oralni fluoropirimidini

Nisu dostupna klinička ispitivanja koja uspoređuju Teysuno s ostalim oralnim 5-FU spojevima. Zato se Teysuno ne može koristiti kao zamjena za ostale oralne 5-FU lijekove.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u odraslih niti pedijatrijskih bolesnika.

### Brivudin

U literaturi je opisana klinički značajna interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-fluorouracila, tegafura), koja proizlazi iz inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze brivudinom. Ta interakcija, koja dovodi do povećanja toksičnosti fluoropirimidina, može biti smrtonosna. Stoga se brivudin ne smije primjenjivati istodobno s lijekom Teysuno (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Između završetka liječenja brivudinom i početka liječenja lijekom Teysuno moraju proći najmanje 4 tjedna. Liječenje brivudinom može se započeti 24 sata nakon posljednje doze lijeka Teysuno.

### Ostali fluoropirimidini

Istodobna primjena ostalih fluoropirimidina kao što su kapecitabin, 5-FU, tegafur ili flucitozin može dovesti do dodatne toksičnosti i kontraindicirana je. Preporučuje se minimalni period ispiranja ('washout') od 7 dana između primjene lijeka Teysuno i primjene ostalih fluoropirimidina. Potrebno je slijediti period ispiranja opisan u sažetku opisa svojstava ostalih fluoropirimidinskih lijekova ako se Teysuno primjenjuje nakon njih.

### Inhibitori CYP2A6

Kako je CYP2A6 glavni enzim odgovoran za konverziju tegafura u 5-FU, treba izbjegavati istodobnu primjenu poznatog CYP2A6 inhibitora i lijeka Teysuno, jer može doći do smanjenja učinkovitosti lijeka Teysuno (vidjeti dio 5.2).

### Folinat/folinatna kiselina

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni folinatne kiseline sa lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Metaboliti folinata/folinatne kiseline tvore trojnu strukturu sa timidilat sintetazom i fluorodeoksiuridin monofosfatom (FdUMP) što potencijalno povećava citotoksičnost 5-FU-a. Preporučuje se oprez jer je poznato da folinatna kiselina povećava aktivnost 5-FU-a.

### Nitroimidazoli uključujući metronidazol i misonidazol

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni nitroimidazola s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Nitroimidazoli mogu smanjiti klirens 5-FU-a i tako povećati njegove razine u plazmi. Preporučuje se oprez jer istodobna primjena nitroimidazola može povećati toksičnost lijeka Teysuno.

### Metotreksat

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni metotreksata s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Poliglutaminski metotreksat inhibira timidilat sintetazu i dihidrofolat reduktazu što potencijalno povećava citotoksičnost 5-FU-a. Preporučuje se oprez jer istodobna primjena može povećati toksičnost lijeka Teysuno.

### Klozapin

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni klozapina s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Zbog mogućih aditivnih farmakodinamičkih učinaka (mijelotoksičnost), preporučuje se oprez jer istodobna primjena može povećati rizik i težinu hematološke toksičnosti lijeka Teysuno.

### Cimetidin

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni cimetidina s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Istodobna primjena može smanjiti klirens i tako povećati razine 5-FU-a u plazmi. Preporučuje se oprez jer istodobna primjena može povećati toksičnost lijeka Teysuno.

### Antikoagulansi derivati kumarina

Aktivnost antikoagulansa derivata kumarina povećava se primjenom lijeka Teysuno. Preporučuje se oprez jer istodobna primjena lijeka Teysuno i kumarinske antikoagulantne terapije može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

### Fenitoin

Fluoropirimidini mogu povećati koncentraciju fenitoina u plazmi kod istodobne primjene s fenitoinom uzrokujući fenitoinsku toksičnost. Preporučuje se česti nadzor razina fenitoina u krvi/plazmi kod istodobne primjene lijeka Teysuno i fenitoina. Ako je indicirano treba prilagoditi dozu fenitoina u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za fenitoin. Ako se razvije toksičnost fenitoina, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

### Ostalo

Na osnovu nekliničkih podataka, alopurinol može smanjiti antitumorsku aktivnost zbog sprječavanja fosforilacije 5-FU-a. Stoga treba izbjegavati njegovu istodobnu primjenu s lijekom Teysuno.

### Hrana

Primjena lijeka Teysuno uz obrok smanjuje izloženost oteracilu i gimeracilu izražavajući veći učinak oteracila od gimeracila (vidjeti dio 5.2). Treba ga uzimati s vodom najmanje 1 sat prije ili 1 sat nakon obroka (vidjeti dio 4.2).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama u reproduktivnoj dobi treba savjetovati izbjegavanje trudnoće tijekom liječenja ovim lijekom.

Potrebno je poduzeti kontraceptivne mjere i u muških i u ženskih bolesnika tijekom i do 6 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Teysuno.

### Trudnoća

Teysuno je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Bilo je nekih prikaza slučajeva abnormalnosti fetusa. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost. Kao i kod drugih fluoropirimidina, primjena lijeka Teysuno uzrokuje embrioletalnost i teratogenost u životinja (vidjeti dio 5.3). Ako tijekom liječenja lijekom Teysuno dođe do trudnoće, liječenje treba prekinuti te treba ukazati na mogući rizik za fetus. Treba razmotriti genetičko savjetovanje.

### Dojenje

Teysuno je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Nije poznato izlučuju li se Teysuno ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su izlučivanje lijeka Teysuno ili njegovih metabolita u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).



Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Mora se prekinuti dojenje tijekom liječenja lijekom Teysuno.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom na ljudsku plodnost. Pretkliničke studije nisu pokazale utjecaj lijeka Teysuno na plodnost u mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cisplatin o njegovom učinku na plodnost, trudnoću i dojenje.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Teysuno umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog umora, omaglice, zamagljenog vida i mučnine kao najčešćih nuspojava lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Cjelokupni sigurnosni profil lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom prvenstveno je baziran na podacima iz kliničkih studija provedenih na 593 bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca liječenih ovim režimom. Dodatno postoji post-marketinško iskustvo na preko 866 000 azijskih bolesnika (pretežno Japanaca).

U 593 bolesnika liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom, najčešće zabilježene teške nuspojave (stupnja 3 ili višeg sa učestalošću namanje 10%) bile su neutropenija, anemija i umor.

### Tablični popis nuspojava

Korištene su sljedeće odrednice u procjeni učestalosti nuspojava: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Učestalosti vrlo čestih, čestih i manje čestih nuspojava potječu od 593 bolesnika liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom tijekom kliničkih studija. Učestalosti medicinski relevantnih rijetkih i vrlo rijetkih nuspojava procijenjene su iz postmarketinškog praćenja 866 000 bolesnika iz Azije (uglavnom Japanaca) liječenih terapijom na bazi lijeka Teysuno. Svaki je termin predstavljen samo u svojoj zajedničkoj kategoriji, a unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 9: Nuspojave prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti unutar svake grupe učestalosti

Klasifikacija organskih sustava <sup>a</sup>	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko/Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije			neutropenijska sepsa, septički šok, sepsa, infekcija, pneumonija, bakterijemija, infekcija respiratornog trakta, infekcija gornjeg respiratornog trakta, akutni pijelonefritis, infekcija urinarnog trakta, faringitis, nazofaringitis, rinitis, infekcija zubi, kandidijaza, oralni herpes, paronihija, furunkul	reaktivacija hepatitisa B
Dobročudne, zloćudne i nespecifične novotvorine (uklj. ciste i polipe)			krvarenje iz tumora, bol uzrokovana tumorom	

Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija	febrilna neutropenija, limfopenija	pancitopenija, produljeno protrombinsko vrijeme, povećan INR, hipoprotrombinemija, skraćeno protrombinsko vrijeme, granulocitoza, leukocitoza, eozinofilija, limfocitoza, smanjen broj monocita, povećan broj monocita, trombocitemija	diseminirana intravaskularna koagulacija
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			krvarenje u nadbubrežnoj žlijezdi	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	dehidracija, hipokalijemija, hiponatrijemija, hipokalcemija, hipomagnezijemija, hypoalbuminemija, hiperkalijemija	hiperglikemija, porast alkalne fosfataze u krvi, porast laktat dehidrogenaze u krvi, hipofosfatemija, hipermagnezijemija, giht, hipoproteinemija, hiperglobulinemija, hiperlipidemija, smanjen oralni unos	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica	stanje zbunjenosti, uznemirenost, poremećaj osobnosti, halucinacije, depresija, anksioznost, smanjeni libido, spolna inhibicija	
Poremećaji živčanog sustava	periferna neutropatija	vertoglavica, glavobolja, promjena okusa	cerebrovaskularni događaj, infarkt malog mozga, cerebrovaskularni poremećaj, konvulzije, ishemijski infarkt, sinkopa, hemipareza, afazija, ataksija, metabolička encefalopatija, gubitak svijesti, akustični neuritis, oštećenje memorije, poremećaj ravnoteže, pospanost, tremor, ageuzija, parosmija, osjećaj pečenja, formikacija	leukoencefalopatija, anosmija
Poremećaji oka		poremećaj vida, poremećaj suzenja, konjunktivitis, poremećaj rožnice <sup>b</sup>	očna alergija, ptoza očnog kapka, eritem očnog kapka	
Poremećaji uha i labirinta		poremećaj sluha, gluhoća	vertoglavica, začepjenost uha, nelagoda u uhu	
Srčani poremećaji			zatajenje srca, akutni infarkt miokarda, perikardijalni izljev, fibrilacija atrija, angina pectoris, srčana fibrilacija, tahikardija, palpitacije	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, duboka venska tromboza, hipertenzija	tromboza ilijačne arterije, hipovolemijski šok, arterijska tromboza udova, tromboza, crvenilo, venska zdjelična tromboza, tromboflebitis, flebitis, površinski flebitis, ortostatska hipotenzija, hematomi, hiperemija, navale vrućine	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja, epistaksa, štucanje, kašalj	plućna embolija, krvarenje respiratornog trakta, dispneja u naporu, faringolaringealna bol, rinoreja, faringealni eritem, alergijski rinitis, disfonija, produktivni kašalj, nazalna kongestija	intersticijska bolest pluća

Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, mučnina, zatvor	gastrointestinalno krvarenje, stomatitis, gastrointestinalna upala, flatulencija, abdominalna bol, disfagija, abdominalna nelagodnost, dispepsija, suha usta	gastrointestinalna perforacija, ezofagitis, gastrointestinalna infekcija, ileus, gastrointestinalna opstrukcija, ascites, edem usana, spazam jednjaka, čir na želucu, gastroezofagealna refluksna bolest, refluksni gastritis, retroperitonealna fibroza, gastrointestinalni poremećaj, analno krvarenje, hemoroidi, hipersekrecija slinane žlijezde, dizanje želuca, poremećaj žlijezda slinovnica, upala usana, aerofagija, podrigivanje, glosodinija, oralna bol, lomljivost zubi	akutni pankreatitis, terminalni ileitis
Poremećaji jetre i žuči		hiperbilirubinemija, povećanje alaninaminotransferaze, povećanje aspartataminotransferaze	abnormalni testovi funkcije jetre, povećanje gamaglutamiltransferaze	akutno zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		sindrom šake-stopala, osip, hiperpigmentacija kože, suha koža, svrbež, alopecija	eksfolijativni osip, ekfolijacija kože, nekrotički migracijski eritem, krvavi mjehurići, alergijski dermatitis, kožna reakcija, akneformni dermatitis, eritem, povećana sklonost modricama, purpura, hiperhidroza, noćno znojenje, atrofija noktiju, poremećaj pigmentacije, diskoloracija kože, hipertrichoza	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcije fotoosjetljivosti, poremećaji noktiju
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićno-koštana bol	spazmi mišića, artralgijska bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u vratu, bol u kostima, oticanje zglobova, nelagodnost u udovima, mišićna napetost, mišićna slabost	rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		zatajenje bubrega, porast kreatinina u krvi, smanjenje brzine glomerularne filtracije, porast ureje u krvi	toksična nefropatija, oligurija, hematurija, oštećenje bubrega, polakizurija, povećan kreatinin u krvi, smanjen kreatinin u krvi	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erektilna disfunkcija, osjetljivost dojki, bol u bradavicama	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, astenija	upala sluznice, pireksija, gubitak na težini, periferni edem, zimica,	multiorgansko zatajenje, redukcija općeg statusa, bol, edem, bol u prsima, nelagodnost u prsima, generalizirani edem, edem lica, lokalno oticanje, lokalizirani edem, povećanje težine, prerana sitost, osjećaj hladnoće, reakcija na mjestu primjene, malaksalost	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			kontuzije, medicinske pogreške	
<p><sup>a</sup> Nuspojave u klasi organskih sustava „Pretrage“ su preraspodijeljene u klinički odgovarajuće klase organskih sustava koji se odnose na ciljani organ.</p> <p>Različiti MedDRA izrazi koji se smatraju klinički sličnima, grupirani su u pojedinačni termin.</p> <p><sup>b</sup> uklj. oštećenje epitela rožnice, erozija rožnice, lezija rožnice, zamućenje rožnice, perforacija rožnice, keratitis, točkasti keratitis, ulcerozni keratitis, nedostatak limbalnih matičnih stanica, smanjena oštrina vida, oštećenje vida, zamagljen vid.</p>				

*Ostale kliničke studije s lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom*

Iako su ispitivanja lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom provedena u Japanu koristeći doze i raspored doziranja koji se razlikovao od ovog režima, profil sigurnosti primjene lijeka iz tih ispitivanja je bio sličan; najčešće toksičnosti bile su hematološka i gastrointestinalna te umor i anoreksija.

#### Iskustvo postmarketinškog praćenja u bolesnika s karcinomom želuca

Profil sigurnosti primjene lijeka Teysuno u postmarketinškom ispitivanju praćenja sigurnosti provedenom u Japanu na 4177 bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca liječenih lijekom Teysuno, bio je uglavnom sličan onome opaženom s ovim režimom te onom opaženom u japanskim registracijskim ispitivanjima (tj. glavne toksičnosti su bile leukocitopenija, anoreksija i mučnina/povraćanje).

#### Sigurnost primjene lijeka Teysuno u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom u kojih nije moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo ili kardiovaskularne toksičnosti

U podskupini od 53 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, unutar kohortne studije na 200 bolesnika s različitim solidnim tumorima, većina ovih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (92%) koji su razvili kardiotoksičnost dok su bili na kemoterapiji na bazi kapecitabina ili 5-FU moglo se sigurno prebaciti na S-1 i nastaviti s liječenjem, uz ponavljajuću kardiotoksičnost (stupanj 1) uočenu u 8% bolesnika. Ostali štetni događaji tijekom liječenja S-1 u ovoj podskupini uključivali su hematološku toksičnost stupnja 3-4 u 8% i nehematološke štetne događaje stupnja 2-4 u 36% bolesnika (neuropatija 15%, infekcija 7%, tromboembolički događaj 6%, proljev 4%, mučnina 2%, sindrom šaka-stopalo 2%).

U retrospektivnoj kohortnoj studiji na 47 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom iz nizozemskog registra bolesnika s kolorektalnim karcinomom (PLCRC) koji su prešli na S-1 zbog sindroma šaka-stopalo izazvanog kapecitabinom (n=36) ili kardiotoksičnosti (n=10), težina sindroma šaka-stopalo se smanjila ili se on potpuno povukao tijekom liječenja S-1 te nije zabilježen niti jedan slučaj ponovne pojave srčane toksičnosti u 10 bolesnika koji su prešli na S-1 zbog srčanih štetnih događaja.

#### Opis odabranih nuspojava

##### Očna toksičnost

Pojmovi očne toksičnosti uzrokovane liječenjem, kombinirani su kako slijedi. Jedina nuspojava stupnja 3 ili višeg bilo je smanjenje oštine vida.

- poremećaj vida uključuje nuspojave zamagljenog vida, diplopije, fotopsije, smanjene oštine vida i sljepoće;
- poremećaj suznog aparata uključuje nuspojave: pojačanog suzenja, suhog oka i dakriostenoze;
- poremećaj oka uključuje nuspojave: pruritusa, očne hiperemije, iritacije oka, poremećaja oka i osjećaja stranog tijela u očima.

##### Neuropatija

Zabilježene su centralna i periferna neuropatija u bolesnika liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom. Pojam periferna neuropatija uključuje sljedeće zabilježene nuspojave: periferna senzorna neuropatija, parestezija, hipoestezija, periferna neuropatija, polineuropatija, neutrotoksičnost i disestezija.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

Usporedba sigurnosti primjene lijeka između 71 bolesnika u dobi  $\geq 70$  godina (stariji bolesnici) i 450

bolesnika u dobi < 70 godina liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom u FLAGS studiji je pokazala da je incidencija svih nuspojava stupnja 3 ili višeg (62% prema 52%), svih ozbiljnih nuspojava (30% prema 19%) kao i udio preranog povlačenja iz studije zbog nuspojava, oba lijeka: lijeka Teysuno i cisplatina (21% prema 12%) bila viša kod bolesnika u dobi ≥ 70 godina. Populacijske farmakokinetičke analize su pokazale da je izloženost 5-FU-u također težila porastu s dobi bolesnika, ali je porast bio unutar raspona individualane varijabilnosti. Ove promjene s dobi bile su povezane s promjenama bubrežne funkcije mjerene klirensom kreatinina (vidjeti dio 5.2).

### Spol

Nije bilo klinički relevantnih razlika u sigurnosti primjene između muškaraca (N=382) i žena (N=139) u FLAGS studiji.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 5.2)

Usporedba 218 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega na početku liječenja (CrCl 51 do 80 ml/min) s 297 bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom na početku liječenja (CrCl > 80 ml/min) liječenih lijekom Teysuno u kombinaciji s cisplatinom u FLAGS studiji, indicirala je da nema klinički značajnih razlika u sigurnosti primjene između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega i onih s normalnom funkcijom bubrega.

U studiji provedenoj na bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega, najčešće zabilježene nuspojave tijekom svih ciklusa kroz sve kohorte bile su proljev (57,6%), mučnina (42,4%), povraćanje (36,4%), umor (33,3%) i anemija (24,2%). U toj studiji je 7 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega primalo 20 mg/m<sup>2</sup> lijeka Teysuno dva puta dnevno, dok je 7 bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega primalo 20 mg/m<sup>2</sup> lijeka Teysuno jedanput na dan. Nije uočena toksičnost koja ograničava dozu u 1. ciklusu u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Incidencije nuspojava poremećaja krvi i limfnog sustava uočenih kroz sve cikluse u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega iznosile su 28,6% i 44,4%. Doza za jednog bolesnika u kohorti bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega smanjena je na 13,2 mg/m<sup>2</sup> jednom dnevno na početku 12. ciklusa zbog nuspojava (proljev stupnja 2) u 11. ciklusu.

### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja s lijekom Teysuno samim ili u kombinaciji s cisplatinom u pedijatrijskih bolesnika.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Najveća primijenjena pojedinačna doza lijeka Teysuno je bila 1400 mg; bolesnik je razvio leukopeniju (stupnja 3). Zabilježene manifestacije akutnog predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, proljev, mukozitis, gastrointestinalne iritacije, krvarenje, depresiju koštane srži i zatajenje disanja. Medicinsko zbrinjavanje kod predoziranja treba uključiti uobičajene terapijske i suportivne medicinske intervencije usmjerene na ispravljanje prisutnih kliničkih manifestacija i sprječavanje njihovih mogućih komplikacija.

Nema poznatih dostupnih antidota za slučaj predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastične tvari, antimetaboliti, ATK oznaka: L01BC53.

### Mehanizam djelovanja

Teysuno je oralni fluoropirimidinski lijek za liječenje raka. On je kombinacija fiksnih doza tri djelatne tvari, tegafura, koji se nakon apsorpcije konvertira u antikancerogenu supstanciju 5-FU; gimeracila, inhibitora dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) za sprječavanje razgradnje 5-FU-a u tijelu; i oteracila, inhibitora orotat fosforiboziltransferaze (OPRT) koji smanjuje aktivnost 5-FU-a u normalnoj gastrointestinalnoj sluznici. Kombinacija tegafura, gimeracila i oteracila u molarnim omjerima 1:0,4:1 je optimalna za održavanje izloženosti 5-FU-u i tako održava antitumorsku aktivnost istodobno smanjujući toksičnost povezanu s 5-FU-om.

Tegafur je predlijeak 5-FU-a sa dobrom oralnom bioraspoloživostu. Nakon oralne primjene tegafur se postupno konvertira u 5-FU *in vivo*, uglavnom uz pomoć enzimske aktivnosti CYP2A6 u jetri. 5-FU se metabolizira uz pomoć jetrenog enzima DPD. 5-FU se aktivira unutar stanica fosforilacijom, u aktivni metabolit, 5-fluoro-deoksiuridin-monofosfat (FdUMP). FdUMP i reducirani folat se vežu na timidilat sintetazu što vodi do nastanka ternarnog kompleksa koji inhibira sintezu DNA. Dodatno, 5-fluorouridin-trifosfat (FUTP) se ugrađuje u RNA uzrokujući poremećaj funkcija RNA.

Gimeracil inhibira metabolizam 5-FU-a reverzibilnom i selektivnom inhibicijom DPD-a, primarnog metaboličkog enzima za 5-FU-a, čime se postiže viša koncentracija 5-FU-a u plazmi primjenom niže doze tegafura.

U ispitivanjima na životinjama, nakon oralne primjene, oteracil se u visokim koncentracijama raspodjeljuje u tkivima normalnog gastrointestinalnog trakta dok su u krvi i tumorskom tkivu vidljive znatno niže koncentracije.

### Farmakodinamički učinci

U studiji povećanja doze koja je uspoređivala podnošljivost 5-FU-a u lijeku Teysuno i tegafur + gimeracil (bez oteracila) u grupi koja je primala tegafur + gimeracil, nije se mogla postići doza od 25 mg/m<sup>2</sup> u odsutnosti oteracila zbog pojave toksičnosti koja ograničava dozu (proljevanje stupnja 3 u 2 bolesnika i kardio-respiratorni zastoj u jednog bolesnika). Farmakokinetički profil 5-FU-a je bio sličan u prisustvu i odsustvu oteracila.

Srednja maksimalna koncentracija 5-FU-a u plazmi (C<sub>max</sub>) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) bile su otprilike 3 puta veće nakon primjene lijeka Teysuno nego nakon primjene samog tegafura, usprkos 16 puta nižoj dozi lijeka Teysuno (50 mg tegafura) u usporedbi s samim tegafurom (800 mg), a pripisuju se inhibiciji DPD gimeracilom. Maksimalna koncentracija uracila u plazmi opažena je nakon 4 sata, s povratom na početnu vrijednost unutar otprilike 48 sati nakon primjene, upućujući na reverzibilnost inhibicije DPD-a gimeracilom.

Ispitivanje učinka lijeka Teysuno na repolarizaciju srca provedeno u bolesnika sa uznapredovalim rakom ispunilo je definiciju za negativnu studiju prema ICH smjernicama (engl. International Conference on Harmonisation). Nije uočena konzistentna veza između apsolutnih vrijednosti OTcF intervala ili promjene početne vrijednosti i maksimalne koncentracije sastojaka lijeka Teysuno u plazmi.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Studija faze I odredila je važeći režim evaluacijom kohorte lijeka Teysuno i cisplatina u dozama od 30 mg/m<sup>2</sup> i 60 mg/m<sup>2</sup> (uočene toksičnosti koje su ograničavale dozu [DLT od engl. dose-limiting toxicities] bile su umor, proljev i dehidracija); 25 mg/m<sup>2</sup> i 60 mg/m<sup>2</sup>; i 25 mg/m<sup>2</sup> i 75 mg/m<sup>2</sup>. Unatoč nedostatka DLT u posljednjoj kohorti, doza cisplatina nije se povećavala iznad 75 mg/m<sup>2</sup>.

U studiji faze III FLAGS nije bilo vidljive povezanosti između AUC 5-FU-a (Teysuno/cisplatin skupina) i koncentracije 5-FU-a (5-FU/cisplatin skupina) tijekom 1. ciklusa i ishoda učinkovitosti ukupnog preživljenja ili preživljenja bez progresije bolesti.

Provedena je studija faze I za evaluaciju farmakokinetike sastojaka lijeka Teysuno i njegovih metabolita u bolesnika oboljelih od raka sa oštećenom bubrežnom funkcijom u usporedbi s bolesnicima sa normalnom bubrežnom funkcijom. U toj je studiji antitumorska aktivnost mjerena najboljim tumorskim odgovorima. Glavnina bolesnika (70,4%) imala je stabilnu bolest kao najbolji odgovor (bazirano na ocjeni ispitivača korištenjem RECIST kriterija) a 29,6% bolesnika imalo je progresiju bolesti kao najbolji ukupni odgovor. Nisu uočene toksičnosti koje ograničavaju dozu u prvom ciklusu liječenja.

### Uznappedovali rak želuca

Podaci multicentrične, multinacionalne (isključivši Aziju), randomizirane, kontrolirane, otvorene studije, faze III (FLAGS) podupiru primjenu lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom za liječenje bolesnika s uznapredovalim rakom želuca. U toj studiji, 521 bolesnik je randomiziran u skupinu liječenu lijekom Teysuno (25 mg/m<sup>2</sup> oralno dva puta dnevno tijekom 21 dan, nakon čega slijedi odmor od 7 dana) i cisplatinom (75 mg/m<sup>2</sup> intravenskom infuzijom jednom u svaka 4 tjedna), a 508 bolesnika je randomizirano u skupinu liječenu 5-FU-om (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 sata kao kontinuirana intravenska infuzija od 1. do 5. dana, ponovljeno svaka 4 tjedna) i cisplatinom (100 mg/m<sup>2</sup> kao intravenska infuzija 1. dan, ponavljano svaka 4 tjedna). Karakteristike bolesnika su prikazane u Tablici 10.

Tablica 10: Demografske i osnovne karakteristike bolesnika u FLAGS studiji

	<b>Teysuno + cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (N=521)</b>	<b>5-FU + cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> (N=508)</b>
Spol, n (%)		
muški	382 (73)	347 (68)
ženski	139 (27)	161 (32)
Dob, godine		
medijan (raspon)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
bijela	447 (86)	438 (86)
crna ili afrička američka	5 (1,0)	7 (1,4)
azijska	4 (0,8)	4 (0,8)
američki Indijanci ili domoroci s Aljaske	4 (0,8)	6 (1,2)
ostali	61 (12)	53 (10)
ECOG status izvedbe, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokacija primarne lezije, n (%)		
želudac	438 (84)	417 (82)
gastro-ezofagealni spoj	82 (16)	88 (17)
oboje	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatska bolest, n (%)		
≥ 2 metastatska sijela	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Za primarni ishod ukupnog preživljenja, Teysuno u kombinaciji s cisplatinom nije bio inferioran u odnosu na 5-FU u kombinaciji s cisplatinom (vidjeti Tablicu 11). U vrijeme primarne analize, medijan praćenja za ukupno preživljenje u ukupnom setu analiza iznosio je 18,3 mjeseca.

Tablica 11: Ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije u FLAGS studiji

Ishod Populacija	Teysuno + cisplatin		5-FU + cisplatin		Omjer hazarda [95% CI]
	N	Medijan [95%CI], mjeseci	N	Medijan [95%CI], mjeseci	
Ukupno preživljenje					
Intent-to-treat	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Puni set analiza	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Preživljenje bez progresije					
Puni set analiza	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

CI = interval pouzdanosti; Puni set analiza = svi randomizirani, liječeni bolesnici analizirani kako je naznačeno (primarno analizirana populacija)

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Teysuno u svim podskupinama pedijatrijske populacije za adenokarcinom želuca (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Metastatski kolorektalni karcinom nakon prelaska na liječenje lijekom Teysuno kada nije bilo moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom zbog sindroma šaka-stopalo ili kardiovaskularne toksičnosti

Unutar europske kohortne studije od 200 bolesnika koji su prešli s terapije na bazi 5-FU ili kapecitabina zbog kardiotoksičnosti, kako bi nastavili s terapijom temeljenom na lijeku Teysuno, postoji podskupina bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (n=53). U ovoj podskupini, većina bolesnika (92%) uspjela je sigurno prijeći na terapiju lijekom Teysuno i nastaviti liječenje bez obzira na kombinacije liječenja, s rekurentnom kardiotoksičnošću uočenom u 8% bolesnika (svi stupanj 1). Ovim je prelaskom 100% bolesnika uspjelo završiti planiranu kemoterapiju. Osim toga, za bolesnike s kolorektalnim karcinomom s metastatskom bolešću, medijan ukupnog preživljenja bio je 26 mjeseci (95% CI 22-31), s 5-godišnjim stopama preživljavanja od 12%.

U retrospektivnoj kohortnoj studiji u 47 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom iz nizozemskog registra bolesnika s kolorektalnim karcinomom (PLCRC), koji prelaze na S-1 zbog sindroma šaka-stopalo izazvanog kapecitabinom (n=36) ili kardiotoksičnosti (n=10), medijan vremena od početka liječenja kapecitabinom do prve dokumentirane progresije bolesti nakon početka liječenja S-1 bio je 414 dana (95% interval pouzdanosti 332-568 dana).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika (PK engl. *Pharmacokinetics*) pojedinačne i višestruke doze lijeka Teysuno u kombinaciji s cisplatinom evaluirana je u tri studije. Dodatno je provedeno 18 PK ispitivanja koristeći relevantni režim kao monoterapiju. Sva su ispitivanja provedena na bolesnicima oboljelim od raka.

### Apsorpcija

Nakon primjene jednostruke doze od 50 mg lijeka Teysuno (izraženo kao sadržaj tegafura) u muškarca (otprilike 30 mg/m<sup>2</sup> bazirano na površini tijela od 1,56 do 2,10 m<sup>2</sup> za tipičnog bolesnika; N=14), medijan T<sub>max</sub> za sastojke lijeka Teysuno, tegafur, gimeracil i oteracil je iznosio 0,5; 1,0 i 2,0 sata, a aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD) AUC<sub>0-inf</sub> i C<sub>max</sub> iznosila je 14 595 ± 4340 ng.sati/ml i 1762 ± 279 ng/ml za tegafur, 1884 ± 640 ng.sati/ml i 452 ± 102 ng/ml za gimeracil, 556 ± 281 ng.sati/ml i 112 ± 52 ng/ml za oteracil. Medijan T<sub>max</sub> za 5-FU je iznosio 2,0 sata, a aritmetička sredina AUC<sub>0-inf</sub> i C<sub>max</sub> iznosila



je  $842 \pm 252$  ng.sati/ml i  $174 \pm 58$  ng/ml. Razine tegafura, gimeracila, oteracila i 5-FU-a bile su mjerljive kroz 10-sati nakon primjene. Nakon primjene doza od  $30 \text{ mg/m}^2$ , postignuti su uvjeti stanja dinamičke ravnoteže za tegafur, gimeracil i oteracil najdulje do 8. dana.

Nakon primjene višestruke doze ( $30 \text{ mg/m}^2$  izraženo kao sadržaj tegafura, dva puta na dan tijekom 14 dana; N=10), medijan  $T_{\max}$  za tegafur, gimeracil i oteracil je iznosio 0,8; 1,0 i 2,0 sati i odgovarajuća aritmetička sredina  $\pm$  SD  $AUC_{(0-12 \text{ sati})}$  i  $C_{\max}$  iznosila je  $19\,967 \pm 6027$  ng.sati/ml i  $2970 \pm 852$  ng/ml za tegafur,  $1483 \pm 527$  ng.sati/ml i  $305 \pm 116$  ng/ml za gimeracil i  $692 \pm 529$  ng.sati/ml i  $122 \pm 82$  ng/ml za oteracil. Medijan  $T_{\max}$  za 5-FU je iznosio 2,0 sata, a aritmetička sredina  $AUC_{(0-12 \text{ sati})}$  i  $C_{\max}$  iznosila je  $870 \pm 405$  ng.hr/ml i  $165 \pm 62$  ng/ml.

Primjena lijeka Teysuno s hranom rezultirala je smanjenjem  $AUC_{0-\text{inf}}$  za oteracil za otprilike 71%, a za gimeracil za otprilike 25% u odnosu na primjenu natašte. Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (od engl. Proton pump inhibitor, PPI) smanjila je učinak hrane na farmakokinetički profil oteracila, ali ne dovoljno da bi potpuno poništila utjecaj hrane.  $AUC_{0-\text{inf}}$  za 5-FU je smanjen za 15% kod uzimanja hrane u odnosu na vrijednosti bez uzimanja hrane, a izloženost tegafuru nije bila izmijenjena hranom (što pokazuje odsutnost učinka hrane).

Aritmetička sredina  $AUC_{0-\text{inf}}$  i  $C_{\max}$  za 5-FU bila je otprilike 3 puta veća nakon primjene lijeka Teysuno ( $50 \text{ mg}$  izraženo kao sadržaj tegafura) u odnosu na aritmetičku sredinu nakon primjene tegafura samog ( $800 \text{ mg}$ ), dok su  $AUC_{0-\text{inf}}$  i  $C_{\max}$  vrijednosti za metabolit 5-FU-a,  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL) otprilike 15 – 22 puta niže nakon primjene lijeka Teysuno nego nakon primjene tegafura.

Oteracil kao sastojak lijeka Teysuno nije utjecao na farmakokinetičke profile 5-FU-a, tegafura, gimeracila, FBAL-a niti uracila. Sastojak gimeracil nije utjecao na farmakokinetički profil tegafura.

### Distribucija

Oteracil, gimeracil, 5-FU i tegafur se vezuju za proteine 8,4%, 32,2%, 18,4% i 52,3%. Vežanje za proteine u ljudskom serumu ne ovisi o koncentraciji u rasponu od 0,1 do 1,0  $\mu\text{g/ml}$  za oteracil, gimeracil i 5-FU i 1,2 do 11,8  $\mu\text{g/ml}$  za tegafur.

Nema kliničkih podataka o distribuciji radiooznačenih sastojaka lijeka Teysuno. Iako nisu dostupni intravenski podaci za Teysuno u ljudi, volumen distribucije može se grubo procijeniti iz podataka prividnog volumena distribucije i izlučivanja urinom kao 16  $\text{l/m}^2$ , 17  $\text{l/m}^2$  i 23  $\text{l/m}^2$  za tegafur, gimeracil i oteracil.

### Biotransformacija

Glavni put metabolizma tegafura je kroz konverziju u 5-FU pomoću CYP2A6 u jetri, dok je gimeracil stabilan u ljudskom homogenatu jetre (S9 frakcija) sa litijevom soli adenzin 3'-fosfat-5'-fosfosulfata (PAPS; ko-faktor sulfotransferaze) ili nikotinamid adenin dinukleotid fosfatom (NADP). Bazirano na rezultatima *in vitro* studija, dio oteracila se neenzimatski razgrađuje želučanim sokovima u 5-azauracil (5-AZU), a potom konvertira u probavnom traktu u cijanurnu kiselinu (CA). 5-AZU i CA ne inhibiraju enzimsku aktivnost OPR1-a. Samo se mala količina oteracila metabolizira u jetri zbog njene slabe permeabilnosti.

*In vitro* evaluacija korištenjem ljudskih jetrenih mikrosoma upućuje na to da niti tegafur, niti gimeracil niti oteracil ne pokazuju nikakve značajne inhibitorne učinke na ispitivanu enzimsku aktivnost izoforme citokroma P450 (tj. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4).

*In vitro* evaluacija korištenjem primarnih kultura humanih hepatocita upućuje da tegafur ( $0,7 - 70 \mu\text{M}$ ), gimeracil ( $0,2-25 \mu\text{M}$ ) i oteracil ( $0,04-4 \mu\text{M}$ ) imaju mali ili nikakav induksijski učinak na metaboličku aktivnost CYP1A2, CYP2B ili CYP3A4/5.

U kliničkim studijama, korištenjem koncentracije uracila u plazmi za procjenu aktivnosti DPD-a, nisu uočene značajne promjene u koncentracijama uracila u plazmi, nakon primjene jednostruke doze od 800 mg tegafura, dok su koncentracije uracila u plazmi značajno porasle nakon primjene jednostruke, doze od 50 mg lijeka Teysuno (odražavajući inhibiciju DPD-a gimeracilom). Primjenom i jednostruke doze (50 mg) i višestruke doze (30 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan) lijeka Teysuno u ljudi, maksimalne koncentracije uracila koje odražavaju inhibiciju DPD-a opažene su otprilike 4 sata nakon primjene. Uočena je slična inhibicija i nakon jednostrukog i nakon višestrukog doziranja. Koncentracije uracila u plazmi vratile su se na osnovnu razinu otprilike 48 sati nakon primjene upućujući na reverzibilnost inhibicije DPD-a gimeracilom.

### Eliminacija

Prividni poluvijek eliminacije u ljudi ( $T_{1/2}$ ) 5-FU-a uočen nakon primjene lijeka Teysuno (sadrži tegafur, prolijek 5-FU-a) je bio duži (otprilike 1,6–1,9 sati) nego što je prethodno objavljeno nakon intravenske primjene 5-FU-a (10 do 20 minuta). Nakon jednokratne doze lijeka Teysuno, vrijednosti  $T_{1/2}$  kretale su se u rasponu od 6,7 do 11,3 sata za tegafur, od 3,1 do 4,1 sat za gimeracil te od 1,8 do 9,5 sati za oteracil.

Nakon primjene jednokratne doze lijeka Teysuno izlučilo se nepromijenjeno putem urina otprilike 3,8% do 4,2% primijenjenog tegafura, 65% do 72% primijenjenog gimeracila i 3,5% do 3,9% primijenjenog oteracila. Od metabolita 9,5% do 9,7% primijenjenog tegafura izlučilo se u urinu kao 5-FU a otprilike 70% do 77% kao FBAL, računajući na otprilike 83% do 91% primijenjene doze lijeka Teysuno (ukupni tegafur + 5-FU + FBAL). Nakon primjene lijeka Teysuno nije bilo učinka gimeracila na bubrežni klirens tegafura, FBAL-a i 5-FU-a u usporedbi s njihovim klirensom nakon primjene tegafura samog.

### Linearnost/nelinearnost

U japanskoj studiji faze I koja je koristila 5 doznih skupina s rasponima doza od 25 do 200 mg/organizmu, uočen je dozi proporcionalni porast izloženosti tegafuru, gimeracilu i oteracilu. Međutim, povećanje izloženosti 5-FU-u bilo je veće od proporcionalnog povećanju doze tegafura.

### Farmakokinetika u posebnih populacija

Populacijska farmakokinetička analiza sastojaka lijeka Teysuno i metabolita provedena na 315 bolesnika, procjenjivala je utjecaj različitih faktora uključujući spol, dob, hranu, etničku pripadnost (bijelci prema Azijatima), bubrežnu funkciju i jetrenu funkciju. Bubrežna funkcija, kao što je vidljivo po klirensu kreatinina, bila je primarni faktor koji je utjecao na izloženost gimeracilu i 5-FU-u. Kako se smanjivala bubrežna funkcija, povećavala se dinamička ravnotežna izloženosti 5-FU-u. Ova analiza također pokazuje da je uočena tendencija promjene u farmakokinetici lijeka Teysuno s povećanjem životne dobi povezana s promjenom bubrežne funkcije mjerene klirensom kreatinina.

### Oštećenje funkcije bubrega

U studiji faze I monoterapije lijekom Teysuno koja je ispitala farmakokinetiku sastojaka i metabolite u bolesnika s normalnom i oštećenom bubrežnom funkcijom, bolesnici s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 51 do 80 ml/min) koji su uzimali istu monoterapijsku dozu od 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan (maksimalna doza podnošenja (engl. *Maximum tolerated dose*, MTD) u monoterapiji) kao i bolesnici s normalnom funkcijom bubrega (CrCl > 80 ml/min) imali su povećanu aritmetičku sredinu  $AUC_{0-inf}$  5-FU-a u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30 do 50 ml/min) koji su uzimali smanjenu dozu od 20 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan nije pokazan značajni porast aritmetičke sredine  $AUC_{0-inf}$  5-FU-a u odnosu na isto u skupini bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Porast izloženosti 5-FU-u u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega u ovoj studiji zajedno s rezultatima simulacije u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, upućuje da doza lijeka Teysuno od 25 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega može postići

koncentraciju 5-FU-a u plazmi sličnu onoj postignutoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom koji su uzimali 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan kao monoterapiju kao i onoj postignutoj u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koji su uzimali 20 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan.

Nakon smanjenja doze lijeka Teysuno na 20 mg/m<sup>2</sup> primijenjene jednom dnevno u skupini bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min), vrijednosti AUC<sub>0-inf</sub> 5-FU-a jednostruke doze i AUC<sub>0-t</sub> 5-FU-a višestruke doze bile su otprilike dvostruko više u skupini bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi sa vrijednostima opaženima u skupini bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom koja je primala Teysuno u dozi od 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan. Za očekivati je usporedivost dnevne izloženosti 5-FU-u u tim skupinama, jer je dnevna izloženost u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega bazirana na primjeni lijeka Teysuno jednom dnevno, dok je dnevna izloženost 5-FU-u u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega bazirana na primjeni lijeka Teysuno dva puta na dan. Međutim treba napomenuti da izloženost 5-FU-u može biti promjenjiva i neočekivano viša u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog fluktuacije funkcije bubrega u tih bolesnika.

### Oštećenje funkcije jetre

Nije bilo značajnih razlika u AUC 5-FU-a, tegafura, gimeracila ili oteracila bilo nakon jednostruke ili višestruke primjene doze lijeka Teysuno od 30 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s onima s normalnom funkcijom jetre. Nakon primjene jednostruke doze zabilježeno je značajno smanjenje C<sub>max</sub> 5-FU-a i gimeracila u skupini bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na C<sub>max</sub> 5-FU-a i gimeracila u skupini bolesnika s normalnom funkcijom jetre, ali ta razlika nije uočena nakon primjene višestruke doze lijeka.

### Etničke razlike

U studiji faze I ispitivana je farmakokinetika lijeka Teysuno u monoterapiji na Azijatima (Kinezi/Malezijci) i bijelcima (bolesnici iz SAD-a). U skladu s nižom CYP2A6 aktivnošću u azijskih bolesnika, AUC<sub>0-12</sub> tegafura je bila viša i T<sub>1/2</sub> duži u grupi Azijata u usporedbi s bijelcima. Vrijednosti AUC<sub>0-12</sub> gimeracila i uracila bile su usporedive među skupinama pokazujući da je DPD inhibicija slična za grupu Azijata i bijelaca. Izloženost 5-FU-u nije bila statistički značajno različita između te dvije skupine. AUC<sub>0-12</sub> oteracila u skupini Azijata iznosila je otprilike polovinu AUC<sub>0-12</sub> u skupini bijelaca, no ta razlika nije bila statistički značajna zbog velike individualne varijabilnosti.

Ispitivanja na japanskim bolesnicima ukazuju na utjecaj polimorfizma CYP2A6\*4 na farmakokinetiku lijeka Teysuno. Iako su varijante CYP2A6 povezane s farmakokinetičkom varijabilnošću tegafura, AUC gimeracila, na koji utječe funkcija bubrega, je ključni odlučujući faktor varijabilnosti farmakokinetike 5-FU-a. U (FLAGS) studiji faze III, AUC tegafura je bila značajno viša u bolesnika s alelom CYP2A6\*4, no nije pronađena značajna razlika AUC 5-FU-a i učestalosti nuspojava. Zato se razlike u polimorfizmu CYP2A6 između azijske i zapadne populacije ne smatraju ključnim odlučujućim faktorom za razlike u MTD-u između populacija. Međutim, dostupni ograničeni podaci za CYP2A6\*4/\*4 genotip u japanskih bolesnika liječenih lijekom Teysuno, sugeriraju značajni pad razina 5-FU-a u toj subpopulaciji. Ne može se dati preporuka doziranja za tu subpopulaciju. Alel CYP2A6\*4 je rijedak u populaciji bijelaca.

### Pedijatrijska populacija

Nisu provedene farmakokinetičke studije s lijekom Teysuno u pedijatrijskoj populaciji.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Studije toksičnosti ponovljene doze u štakora, pasa i majmuna dovele su do tipičnih promjena povezanih s primjenom antitumorskih lijekova pokazujući citotoksični učinak na populaciju stanica koje se brzo dijele, kao što su anemija, smanjenje funkcije imunološkog i probavnog sustava, poremećaj spermatogeneze i atrofija muških i ženskih organa za reprodukciju.

Liječenje lijekom Teysuno proizvodi različite učinke na koži štakora (keratoza na jastučićima stopala, i repu) i pasa (ljuštenje kože i erozije). Dodatno je uočena hiperpigmentacija kože i očiju i zamućenje rožnice u pasa te katarakta u štakora nakon ponovljene doze lijeka. Ove su promjene bile reverzibilne.

Nije uočeno da Teysuno utječe na plodnost bilo mužjaka bilo ženki štakora, no primjena u bilo koje vrijeme nakon začeća rezultirala je vanjskim, organskim i koštanim abnormalnostima fetusa štakora i kunića. Zato postoji visoki rizik za nastanak toksičnosti u kliničkim dozama, prvenstveno zbog tegafura (5-FU), a nešto manje i oteracila.

Teysuno se nije pokazao kancerogenim niti u štakora ni u miševa. Nije se pokazao mutagen u *in vitro* Ames testu. Teysuno se pokazao klastogenim u *in vitro* ispitivanjima na stanicama pluća kineskog hrčka i slabo klastogenim u *in vivo* ispitivanjima na koštanoj srži miša.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

laktoza hidrat  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule

želatina  
titanijev dioksid (E171)  
natrijev laurilsulfat  
talk

#### Tinta za označivanje

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
Indigo carmine (E132)  
karnauba vosak  
šelak, izbijeljeni  
glicerilmonooleat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PCTFE/PVC/Al neprozirni blisteri od koji svaki sadrži 14 kapsula, 42 kapsule ili 84 kapsule.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nakon rukovanja kapsulama treba oprati ruke.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. ožujka 2011.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenog 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži 15 mg tegafura, 4,35 mg gimeracila i 11,8 mg oteracila (u obliku soli).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrde kapsule

42 kapsule

84 kapsule

126 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nordic Group B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrde kapsule  
tegafur/gimeracil/oteracil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži 20 mg tegafura, 5,8 mg gimeracila i 15,8 mg oteracila (u obliku soli).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrde kapsule

42 kapsule

84 kapsule

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nordic Group B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg tvrde kapsule tegafur/gimeracil/oteracil

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Teysuno i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Teysuno
3. Kako uzimati Teysuno
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Teysuno
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Teysuno i za što se koristi

Teysuno sadrži djelatne tvari tegafur, gimeracil i oteracil.

Teysuno pripada skupini fluoropirimidinskih lijekova poznatih kao “antineoplastične tvari” koje zaustavljaju rast stanica raka.

Teysuno propisuje liječnik za:

- liječenje odraslih s uznapredovalim rakom želuca i uzima se s cisplatinom, drugim lijekom protiv raka.
- liječenje raka debelog crijeva i rektuma koji se proširio (metastazirao) i gdje nije moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom (lijekovi protiv raka iz iste skupine lijekova kao Teysuno), zbog nuspojava na koži ruku ili stopala (sindrom šaka-stopalo) ili na srcu. U ovih bolesnika, Teysuno se koristi sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka.

#### 2. Što trebate znati prije nego počnete uzimati Teysuno

##### Nemojte uzimati Teysuno

- ako ste alergični na tegafur, gimeracil, oteracil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate drugi fluoropirimidinski lijek protiv raka kao što su fluorouracil i kapecitabin ili ste imali teške i neočekivane reakcije na fluoropirimidine
- ako znate da nemate nikakvu aktivnost enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (potpuni nedostatak DPD-a)
- ako ste trudni ili dojite
- ako imate teške poremećaje krvi
- ako imate bolest bubrega koja zahtijeva dijalizu
- ako se liječite ili ste u posljednja 4 tjedna liječeni brivudinom u sklopu liječenja herpes zostera

(vodene kozice ili herpes zoster).

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Teysuno ako imate:

- poremećaje krvi
- bolest bubrega
- probleme sa želucem i/ili crijevima kao što su bol, proljev, povraćanje i dehidracija
- poremećaje oka kao što je 'suho oko' ili pojačano suzenje
- trenutna ili prethodna infekcija jetre virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda željeti pažljivije pratiti
- djelomični nedostatak aktivnosti enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)
- člana obitelji koji ima djelomični ili potpuni nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

**Nedostatak DPD-a:** Nedostatak DPD-a genski je poremećaj koji obično nije povezan sa zdravstvenim problemima, osim ako ne primate određene lijekove. Ako imate nedostatak DPD-a i uzimate Teysuno, izloženi ste povećanom riziku od teških nuspojava (navedenih u dijelu 4. Moguće nuspojave). Preporučuje se testirati Vas na nedostatak DPD-a prije početka liječenja. Ako nemate nikakvu aktivnost tog enzima, ne smijete uzimati Teysuno. Ako imate smanjenu aktivnost tog enzima (djelomični nedostatak), liječnik Vam može propisati smanjenu dozu. Ako imate negativne rezultate testa na nedostatak DPD-a, još uvijek se mogu pojaviti teške i po život opasne nuspojave.

### **Djeca i adolescenti**

Teysuno se ne preporučuje djeci mlađoj od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Teysuno**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

**Tijekom liječenja lijekom Teysuno ne smijete uzimati brivudin (antivirusni lijek za liječenje herpes zosteru ili vodenih kozica). To uključuje i razdoblja pauze u liječenju, tijekom kojih ne uzimate kapsule lijeka Teysuno.**

**Ako ste uzimali brivudin, morate pričekati najmanje 4 tjedna od završetka liječenja brivudinom do početka liječenja lijekom Teysuno. Pogledajte i dio „Nemojte uzimati Teysuno“.**

Također, trebate biti posebno pažljivi ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- drugi lijek na bazi fluoropirimidina kao što je antimikotik flucitozin. Teysuno se ne može zamijeniti drugim oralnim fluoropirimidinom.
- inhibitore enzima CYP2A6 koji aktiviraju Teysuno kao što su tranilcipromin i metoksalen
- folinatnu kiselinu (često korištenu u kemoterapiji s metotreksatom)
- lijekove za razrjeđivanje krvi: antikoagulanse, derivate kumarina kao što je varfarin
- lijekove za liječenje napadaja ili tremora kao što je fenitoin
- lijekove za liječenje gihta kao što je alopurinol

### **Teysuno s hranom i pićem**

Teysuno treba uzimati najmanje jedan sat prije ili jedan sat nakon obroka.

### **Trudnoća i dojenje**

Prije početka liječenja morate obavijestiti svog liječnika ili ljekarnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Ne smijete uzimati Teysuno ako ste trudni ili mislite da bi mogli biti trudni.

Tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon prestanka terapije lijekom Teysuno morate provoditi učinkovite mjere kontracepcije. Ako zatrudnite tijekom tog vremena, o tome morate obavijestiti svog liječnika.

Ne smijete dojiti ako uzimate Teysuno.

Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete bilo koji lijek.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Budite pažljivi prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, jer Teysuno može izazvati umor, mučninu ili zamagljen vid. Ako imate bilo kakvih nejasnoća, razgovarajte sa svojim liječnikom.

## **Teysuno sadrži**

laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati Teysuno**

Uvijek uzmite Teysuno točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam odrediti koju dozu trebate uzeti, kada ćete je uzeti i koliko dugo je trebate uzimati. Dozu lijeka Teysuno će Vam odrediti liječnik ovisno o Vašoj visini i težini. Ako imate nuspojave koje su preteške, liječnik Vam može smanjiti dozu.

Teysuno kapsule treba progutati s vodom najkasnije 1 sat prije ili 1 sat nakon obroka. Teysuno morate uzimati dva puta na dan (ujutro i navečer).

### Kod raka želuca:

Teysuno kapsule se obično uzimaju tijekom 21 dana, nakon čega slijedi 7 dana odmora (kada se kapsule ne uzimaju). Ovaj 28-dnevni period predstavlja 1 ciklus liječenja. Ciklusi se ponavljaju.

Teysuno se daje s drugim lijekom protiv raka koji se zove cisplatin. Primjena cisplatina će biti prekinuta nakon 6 ciklusa liječenja. Liječenje samo lijekom Teysuno može se nastaviti nakon ukidanja cisplatina.

### Kod raka debelog crijeva ili rektuma koji se proširio:

Teysuno kapsule se obično uzimaju tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana odmora (kada se kapsule ne uzimaju). Ovaj 21-dnevni period predstavlja 1 ciklus liječenja. Ciklusi se ponavljaju.

Teysuno se može davati s drugim lijekovima protiv raka (cisplatin, oksaliplatin, irinotekan ili bevacizumab), što ovisi o Vašem liječenju.

### **Ako uzmete više lijeka Teysuno nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više kapsula nego što ste trebali, odmah obavijestite liječnika.

### **Ako ste zaboravili uzeti Teysuno**

Uopće ne uzimajte propuštenu dozu i nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Umjesto toga, nastavite s redovnim rasporedom doziranja i provjerite s liječnikom.

### **Ako prestanete uzimati Teysuno**

Nema nuspojava uzrokovanih prestankom liječenja lijekom Teysuno. U slučaju da uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi ili lijekove protiv napadaja, zbog prestanka uzimanja lijeka Teysuno liječnik će možda trebati prilagoditi njihovu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Teysuno može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Dok neke

znakove bolesti bolesnici i sami lako prepoznaju kao nuspojave, kako bi se utvrdili ostali simptomi potrebne su krvne pretrage. Liječnik će razgovarati s Vama i objasniti Vam moguće rizike i koristi liječenja.

**Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) uključuju:**

- **Proljev, mučninu, povraćanje, konstipaciju**
  - o Ako imate proljev više od 4 puta na dan ili usred noći ili ako imate ranice u ustima praćene proljevom, **prestanite s uzimanjem lijeka Teysuno i odmah obavijestite svog liječnika.**
  - o Ako imate proljev, izbjegavajte visoko-vlaknastu, masnu i začinjenu hranu.
  - o Uzimajte mnogo tekućine između obroka da nadoknadite gubitak tekućine i spriječite dehidraciju, nizak volumen krvi i disbalans soli ili minerala u krvi.
  - o Ako imate mučninu i povratite dozu lijeka, obavijestite svog liječnika. Ne nadoknađujte dozu koju ste povratili.
  - o Ako povratite više od dva puta u 24 sata, **prestanite s uzimanjem lijeka Teysuno i odmah obavijestite liječnika.**
  - o Da olakšate kontrolu mučnine i povraćanje:
    - ležite ili duboko dišite kad osjećate mučninu
    - izbjegavajte usku odjeću
- **Smanjenje broja crvenih krvnih stanica** što dovodi do anemije
  - o Možete imati simptome kao što su hladne ruke i stopala, možete izgledati blijedo, biti blago omamljeni, umorni, imati nedostatak daha.
  - o Ako imate bilo koji od navedenih simptoma, pokušajte ne raditi prenaporno te puno spavajte i odmarajte se.
- **Smanjenje broja bijelih krvnih stanica** što dovodi do povećanog rizika od teških lokalnih infekcija (tj. usne šupljine, pluća, mokraćne) ili infekcija krvi
  - o Možete imati simptome kao što je vrućica, zimica, kašljanje, grlobolja.
  - o Ako imate temperaturu 38,5 °C ili višu, **prestanite s uzimanjem lijeka Teysuno i odmah se javite liječniku.**
  - o Za sprječavanje infekcije, držite se podalje od mjesta gdje je puno ljudi, ispirite grlo kad dođete kući i perite ruke prije jela kao i prije i nakon korištenja nužnika.
- **Smanjenje broja trombocita** što dovodi do povećane mogućnosti krvarenja
  - o Ako krvarite po koži, u ustima (uslijed pranja zubi), iz nosa, dišnog trakta, želuca, crijeva itd., **prestanite uzimati Teysuno i odmah se javite liječniku.**
  - o Za sprječavanje krvarenja, izbjegavajte težak rad ili naporan sport kako bi se spriječile ozljede i modrice. Nosite meku odjeću da zaštitite kožu. Lagano četkajte zube i blago pušite nos.
- **Gubitak apetita (anoreksija)** što dovodi do gubitka tjelesne težine i dehidracije
  - o Možete dehidrirati ako ne jedete i/ili ne pijete dovoljno vode.
  - o Ako dehidrirate možete imati simptome kao što su suha usta, slabost, suha koža, omaglica, grčenje.
  - o Pokušajte jesti češće u manjim obrocima. Izbjegavajte masnu i hranu jakog mirisa. Čak i ako ne osjećate glad, nastavite jesti što više možete da biste održali dobru uhranjenost.
  - o Ako osjećate umor i imate vrućicu zajedno s gubitkom apetita, odmah obavijestite liječnika.
- **Poremećaj živaca:** možete osjećati utrnulost, trnce, bol, promjene osjeta, mišićnu slabost, drhtanje ili poteškoće u kretanju.
- **Slabost i umor**, što mogu biti nuspojave izazvane drugim lijekovima.

**Česte nuspojave (mogu se javiti u 1 do 10 na 100 osoba) uključuju:**

- **Živčane:** glavobolja, omaglica, nesаница, promjene okusa

- **Oko:** problemi s očima, povećano ili smanjeno suzenje, problemi s vidom, ozbiljna bolest sa stvaranjem mjehurića na očima uz gubitak površine „sluznice“ oka (erozija rožnice)
- **Uho:** problemi sa sluhom
- **Krvne žile:** visok ili nizak krvni tlak, krvni ugrušci u nogama i plućima
- **Pluća i nosnu šupljinu:** nedostatak zraka, kašalj
- **Crijeva i usta:** suha usta, ranice u ustima, grlu i jednjaku, štucavica, bol u trbuhu, probavne tegobe, upala želuca ili crijeva, perforacija želuca, tankog i debelog crijeva.
- **Jetru:** žutilo očiju i kože, promjene u nalazima krvi koji ukazuju na rad jetre
- **Kožu:** gubitak kose, svrbež, osip ili dermatitis, kožna reakcija, suha koža, reakcija na dlanovima i tabanima (bol, oticanje i crvenilo dlanova i/ili tabana), pigmentirane mrlje po koži
- **Bubrege:** smanjen volumen urina, promjene u nalazima krvi koji ukazuju na rad bubrega, oštećenje i zatajenje bubrega
- **Ostalo:** zimica, smanjenje težine, oticanje specifičnih područja i bol u mišićima i kostima

#### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u 1 do 10 na 1000 osoba) uključuju:**

- **Mentalne:** kada se vide i čuju neke stvari kojih nema, promjena osobnosti, nemogućnost mirnog sjedenja, zbunjenost, osjećaj nervoze, depresija, seksualna disfunkcija
- **Živčane:** poremećaj glasa, nemogućnost izgovaranja i razumijevanja riječi, problemi s pamćenjem, nestabilan hod, problemi s ravnotežom, slabost jedne strane tijela, pospanost, upala živca, narušen osjećaj mirisa, disfunkcija mozga, klonulost, gubitak svijesti, moždani udar, napadaji
- **Oko:** svrbež i crvenilo oka, alergijske reakcije u očima, spuštene gornji kapak
- **Uho:** vrtoglavica, začepljenje uha, nelagoda u uhu
- **Srce:** nepravilan ili ubrzani rad srca, bol u prsima, nakupljanje viška tekućine oko srca, srčani udar, zatajenje srca
- **Krvne žile:** upala vena, navale vrućine
- **Pluća i nosnu šupljinu:** curenje iz nosa, poremećaj glasa, začepljenje nosa, crvenilo grla, peludna groznica
- **Usta i crijeva:** tekućina u trbuhu, gastroezofagealna refluksna bolest, pojačano izlučivanje sline, prekomjerno podrigivanje, upala usnica, poremećaj probavnog trakta, bol u ustima, abnormalne kontrakcije mišića jednjaka, zastoj u želucu i crijevima, čir na želucu, retroperitonealna fibroza, zubi koji lako pucaju i lome se, poteškoće gutanja, poremećaj rada žlijezda slinovnica, hemoroidi
- **Kožu:** gubitak boje kože, ljuštenje kože, pojačana dlakavost, smanjivanje noktiju, pojačano znojenje
- **Općenito:** pogoršanje općeg stanja, povećanje težine, crvenilo i oticanje na mjestu, injekcije, bol od tumora i krvarenje, zatajenje više organa
- **Promjene u nalazima krvi:** visoki šećer u krvi, visoki lipidi u krvi, promjene u zgrušavanju krvi, visoki broj krvnih stanica, niske ili visoke razine proteina
- **Ostalo:** često mokrenje, krv u urinu, bol u vratu, bol u leđima, bol u dojčkama, napetost i grčevi u mišićima, oticanje zglobova, nelagoda u udovima, mišićna slabost, upalni artritis i bol

#### **Rijetke nuspojave (mogu se javiti u 1 do 10 na 10 000 osoba) i vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba) uključuju:**

- akutno zatajenje jetre
- infekcija gušterače
- slabost mišića
- gubitak osjeta mirisa
- alergija na sunce
- rasprostranjeno zgrušavanje krvi i krvarenje
- bolest koja zahvaća bijelu moždanu tvar
- ozbiljna bolest s mjehurićima na koži, ustima i genitalijama
- povratak (reaktivacija) infekcije virusom hepatitisa B, ako ste već imali hepatitis B u prošlosti



(infekcija jetre)

Ako primijetite bilo koju nuspojavu ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, obavijestite svog liječnika.

**Ako se bilo koja nuspojava pogorša, prestanite uzimati Teysuno i odmah obavijestite liječnika.**

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Teysuno**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Teysuno sadrži**

- Djelatne tvari su: tegafur, gimeracil i oteracil  
Svaka tvrda kapsula sadrži 15 mg tegafura, 4,35 mg gimeracila i 11,8 mg oteracila (u obliku kalijeve soli).
- Drugi sastojci su:  
  
Sadržaj kapsule: laktoza hidrat, magnezijev stearat  
Ovojnica kapsule: želatina, crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171), natrijev laurilsulfat, talk  
Tinta: crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), Indigo carmine (E132), karnauba vosak, izbijeljeni šelak, glicerilmonooleat

### **Kako Teysuno izgleda i sadržaj pakiranja**

Tvrde kapsule se sastoje od bijelog tijela i neprozirne smeđe kapice s oznakom „TC448“ u sivoj boji. Dolaze u blisterima od kojih svaki sadrži 14 kapsula.

Svako pakiranje sadrži 42 kapsule, 84 kapsule ili 126 kapsula.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Nordic Group B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp

Nizozemska

**Proizvođač**

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrde kapsule tegafur/gimeracil/oteracil

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj lijek je propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Teysuno i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Teysuno
3. Kako uzimati Teysuno
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Teysuno
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Teysuno i za što se koristi**

Teysuno sadrži djelatne tvari tegafur gimeracil i oteracil.

Teysuno pripada skupini fluoropirimidinskih lijekova poznatih kao “antineoplastične tvari” koje zaustavljaju rast stanica raka.

Teysuno propisuje liječnik za:

- liječenje odraslih s uznapredovalim rakom želuca i uzima se s cisplatinom, drugim lijekom protiv raka.
- liječenje raka debelog crijeva i rektuma koji se proširio (metastazirao) i gdje nije moguće nastaviti liječenje drugim fluoropirimidinom (lijekovi protiv raka iz iste skupine lijekova kao Teysuno), zbog nuspojava na koži ruku ili stopala (sindrom šaka-stopalo) ili na srcu. U ovih bolesnika, Teysuno se koristi sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Teysuno**

##### **Nemojte uzimati Teysuno**

- ako ste alergični na tegafur, gimeracil, oteracil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate drugi fluoropirimidinski lijek protiv raka kao što su fluorouracil i kapecitabin ili ste imali teške i neočekivane reakcije na fluoropirimidine
- ako znate da nemate nikakvu aktivnost enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (potpuni nedostatak DPD-a)
- ako ste trudni ili dojite
- ako imate teške poremećaje krvi
- ako imate bolest bubrega koja zahtijeva dijalizu
- ako se liječite ili ste u posljednja 4 tjedna liječeni brivudinom u sklopu liječenja herpes zoster (vodene kozice ili herpes zoster).

## Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Teysuno ako imate:

- poremećaje krvi
- bolest bubrega
- probleme sa želucem i/ili crijevima kao što su bol, proljev, povraćanje i dehidracija
- poremećaje oka kao što je 'suho oko' ili pojačano suzenje
- trenutna ili prethodna infekcija jetre virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda željeti pažljivije pratiti
- djelomični nedostatak aktivnosti enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)
- člana obitelji koji ima djelomični ili potpuni nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

**Nedostatak DPD-a:** Nedostatak DPD-a genski je poremećaj koji obično nije povezan sa zdravstvenim problemima, osim ako ne primate određene lijekove. Ako imate nedostatak DPD-a i uzimate Teysuno, izloženi ste povećanom riziku od teških nuspojava (navedenih u dijelu 4. Moguće nuspojave). Preporučuje se testirati Vas na nedostatak DPD-a prije početka liječenja. Ako nemate nikakvu aktivnost tog enzima, ne smijete uzimati Teysuno. Ako imate smanjenu aktivnost tog enzima (djelomični nedostatak), liječnik Vam može propisati smanjenu dozu. Ako imate negativne rezultate testa na nedostatak DPD-a, još uvijek se mogu se pojaviti ozbiljne i po život opasne nuspojave.

## Djeca i adolescenti

Teysuno se ne preporučuje djeci mlađoj od 18 godina.

## Drugi lijekovi i Teysuno

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

**Tijekom liječenja lijekom Teysuno ne smijete uzimati brivudin (antivirusni lijek za liječenje herpes zosteru ili vodenih kozica). To uključuje i razdoblja pauze u liječenju, tijekom kojih ne uzimate kapsule lijeka Teysuno.**

**Ako ste uzimali brivudin, morate pričekati najmanje 4 tjedna od završetka liječenja brivudinom do početka liječenja lijekom Teysuno. Pogledajte i dio „Nemojte uzimati Teysuno“.**

Također, trebate biti posebno pažljivi ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- drugi lijek na bazi fluoropirimidina kao što je antimikotik flucitozin. Teysuno se ne može zamijeniti drugim oralnim fluoropirimidinom.
- inhibitore enzima CYP2A6 koji aktiviraju Teysuno kao što su tranilcipromin i metoksalen
- folinatnu kiselinu (često korištenu u kemoterapiji sa metotreksatom)
- lijekove za razrjeđivanje krvi: antikoagulanse, derivate kumarina kao što je varfarin
- lijekove za liječenje napadaja ili tremora kao što je fenitoin
- lijekove za liječenje gihta kao što je alopurinol

## Teysuno s hranom i pićem

Teysuno treba uzimati najmanje jedan sat prije ili jedan sat nakon obroka.

## Trudnoća i dojenje

Prije početka liječenja morate obavijestiti svog liječnika ili ljekarnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Ne smijete uzimati Teysuno ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

Tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon prestanka terapije lijekom Teysuno morate provoditi učinkovite mjere kontracepcije. Ako zatrudnite tijekom tog vremena, o tome morate obavijestiti svog liječnika. Ne smijete dojiti ako uzimate Teysuno.

Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Budite pažljivi prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, jer Teysuno može izazvati umor, mučninu ili zamagljen vid. Ako imate bilo kakvih nejasnoća, razgovarajte sa svojim liječnikom.

### **Teysuno sadrži**

laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati Teysuno**

Uvijek uzmite Teysuno točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam odrediti koju dozu trebate uzeti, kada ćete je uzeti i koliko dugo je trebate uzimati. Dozu lijeka Teysuno će Vam odrediti liječnik ovisno o Vašoj visini i težini. Ako imate nuspojave koje su preteške, liječnik Vam može smanjiti dozu.

Teysuno kapsule treba progutati s vodom najkasnije 1 sat prije ili 1 sat nakon obroka. Teysuno morate uzimati dva puta na dan (ujutro i navečer).

#### Kod raka želuca:

Teysuno kapsule se obično uzimaju tijekom 21 dana, nakon čega slijedi 7 dana odmora (kada se kapsule ne uzimaju). Ovaj 28-dnevni period predstavlja 1 ciklus liječenja. Ciklusi se ponavljaju.

Teysuno se daje s drugim lijekom protiv raka koji se zove cisplatin. Primjena cisplatina će biti prekinuta nakon 6 ciklusa liječenja. Liječenje samo lijekom Teysuno može se nastaviti nakon ukidanja cisplatina.

#### Kod raka debelog crijeva ili rektuma koji se proširio:

Teysuno kapsule se obično uzimaju tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana odmora (kada se kapsule ne uzimaju). Ovaj 21-dnevni period predstavlja 1 ciklus liječenja. Ciklusi se ponavljaju.

Teysuno se može davati s drugim lijekovima protiv raka (cisplatin, oksaliplatin, irinotekan ili bevacizumab), što ovisi o Vašem liječenju.

### **Ako uzmete više lijeka Teysuno nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više kapsula nego što ste trebali, odmah obavijestite liječnika.

### **Ako ste zaboravili uzeti Teysuno**

Uopće ne uzimajte propuštenu dozu i nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadomjestili zaboravljenu dozu. Umjesto toga, nastavite s redovnim rasporedom doziranja i provjerite s liječnikom.

### **Ako prestanete uzimati Teysuno**

Nema nuspojava uzrokovanih prestankom liječenja lijekom Teysuno. U slučaju da uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi ili lijekove protiv napadaja, zbog prestanka uzimanja lijeka Teysuno liječnik će možda trebati prilagoditi njihovu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Teysuno može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Dok neke znakove bolesti bolesnici i sami lako prepoznaju kao nuspojave, kako bi se utvrdili ostali simptomi potrebne su krvne pretrage. Liječnik će razgovarati s Vama i objasniti Vam moguće rizike i koristi liječenja.

**Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) uključuju:**

- **Proljev, mučninu, povraćanje, konstipaciju**
  - o Ako imate proljev više od 4 puta na dan ili usred noći, ako imate ranice u ustima praćene proljevom, **prestanite s uzimanjem lijeka Teysuno i odmah obavijestite svog liječnika**
  - o Ako imate proljev, izbjegavajte visoko-vlaknastu, masnu i začinjenu hranu
  - o Uzimajte mnogo tekućine između obroka da nadoknadite gubitak tekućine i spriječite dehidraciju, nizak volumen krvi i disbalans soli ili minerala u krvi
  - o Ako imate mučninu i povratite dozu lijeka, obavijestite svog liječnika. Ne nadoknađujte dozu koju ste povratili.
  - o Ako povratite više od dva puta u 24 sata, **prestanite s uzimanjem lijeka Teysuno i odmah obavijestite liječnika.**
  - o Da olakšate kontrolu mučnine i povraćanja:
    - ležite ili duboko dišite kad osjećate mučninu
    - izbjegavajte usku odjeću
- **Smanjenje broja crvenih krvnih stanica** što dovodi do anemije
  - o Možete imati simptome kao što su hladne ruke i stopala, možete izgledati blijedo, biti blago omamljeni, umorni, imati nedostatak daha.
  - o Ako imate bilo koji od navedenih simptoma, pokušajte ne raditi prenaporno te puno spavajte i odmarajte.
- **Smanjenje broja bijelih krvnih stanica** što dovodi do povećanog rizika od teških lokalnih infekcija (tj. usne šupljine, pluća, mokraćne) ili infekcija krvi
  - o Možete imati simptome kao što je vrućica, zimica, kašljanje, grlobolja.
  - o Ako imate temperaturu 38.5 °C ili više, **prestanite s uzimanjem lijeka Teysuno i odmah se javite liječniku.**
  - o Za sprječavanje infekcije, držite se podalje od mjesta gdje je puno ljudi, ispirite grlo kad dođete kući i perite ruke prije jela kao i prije i nakon korištenja nužnika.
- **Smanjenje broja trombocita** što dovodi do povećane mogućnosti krvarenja
  - o Ako krvarate po koži, u ustima (uslijed pranja zubi), iz nosa, dišnog trakta, želuca, crijeva itd., **prestanite uzimati Teysuno i odmah se javite liječniku.**
  - o Za sprječavanje krvarenja, izbjegavajte težak rad ili naporan sport kako bi se spriječile ozljede i modrice. Nosite meku odjeću da zaštitite kožu. Lagano četkajte zube i blago pušite nos.
- **Gubitak apetita (anoreksija)** što dovodi do gubitka tjelesne težine i dehidracije
  - o Možete dehidrirati ako ne jedete i/ili ne pijete dovoljno vode.
  - o Ako dehidrirate možete imati simptome kao što su suha usta, slabost, suha koža, omaglica, grčenje.
  - o Pokušajte jesti češće u manjim obrocima. Izbjegavajte masnu i hranu jakog mirisa. Čak i ako ne osjećate glad, nastavite jesti što više možete da biste održali dobru uhranjenost.
  - o Ako osjećate umor i imate vrućicu zajedno s gubitkom apetita, odmah obavijestite liječnika.
- **Poremećaj živaca:** možete osjećati utrnulost, trnce bol, promjene osjeta, mišićnu slabost, drhtanje ili poteškoće u kretanju.
- **Slabost i umor,** što mogu biti nuspojave izazvane drugim lijekovima.

**Česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba) uključuju:**

- **Živčane:** glavobolja, omaglica, nesаница, promjene okusa
- **Oko:** problemi s očima, povećano ili smanjeno suženje, problemi s vidom, ozbiljna bolest sa

- stvaranjem mjehurića na očima uz gubitak površine „sluznice“ oka (erozija rožnice)
- **Uho:** problemi sa sluhom
- **Krvne žile:** visok ili nizak krvni tlak, krvni ugrušci u nogama i plućima
- **Pluća i nosnu šupljinu:** nedostatak zraka, kašalj
- **Crijeva i usta:** suha usta, ranice u ustima, grlu, jednjaku, štucavica, bol u trbuhu, probavne tegobe, upala želuca ili crijeva, perforacija želuca, tankog i debelog crijeva
- **Jetru:** žutilo očiju i kože, promjene u nalazima krvi koji ukazuju na rad jetre
- **Kožu:** gubitak kose, svrbež, osip ili dermatitis, kožna reakcija, suha koža, reakcija na dlanovima i tabanima (bol, oticanje i crvenilo dlanova i/ili tabana) pigmentirane mrlje po koži
- **Bubrege:** smanjen volumen urina, promjene u nalazima krvi koji ukazuju na rad bubrega, oštećenje i zatajenje bubrega.
- **Ostalo:** zimica, smanjenje težine, oticanje specifičnih područja i bol u mišićima i kostima

### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 1000 osoba) uključuju:**

- **Mentalne:** kada se vide i čuju neke stvari kojih nema, promjena osobnosti, nemogućnost mirnog sjedenja, zbunjenost, osjećaj nervoze, depresija, seksualna disfunkcija
- **Živčane:** poremećaj glasa, nemogućnost izgovaranja i razumijevanja riječi, problemi s pamćenjem, nestabilan hod, problemi s ravnotežom, slabost jedne strane tijela, pospanost, upala živca, narušen osjećaj mirisa, disfunkcija mozga, klonulost, gubitak svijesti, moždani udar, napadaji
- **Oko:** svrbež i crvenilo oka, alergijske reakcije u očima, spuštene gornji kapak
- **Uho:** vrtoglavica, začepljenje uha, nelagoda u uhu
- **Srce:** nepravilan ili ubrzani rad srca, bol u prsima, nakupljanje viška tekućine oko srca, srčani udar, zatajenje srca
- **Krvne žile:** upala vena, navale vrućine
- **Pluća i nosnu šupljinu:** curenje iz nosa, poremećaj glasa, začepljenje nosa, crvenilo grla, peludna groznica
- **Usta i crijeva:** tekućina u trbuhu, gastroezofagealna refluksna bolest, pojačano izlučivanje sline, prekomjerno podrigivanje, upala usnica, poremećaj probavnog trakta, bol u ustima, abnormalne kontrakcije mišića jednjaka, zastoj u želucu i crijevima, čir na želucu, retroperitonealna fibroza, zubi koji lako pucaju i lome se, poteškoće gutanja, poremećaj rada žlijezda slinovnica, hemoroidi
- **Kožu:** gubitak boje kože, ljuštenje kože, pojačana dlakavost, smanjivanje noktiju, pojačano znojenje
- **Općenito:** pogoršanje općeg stanja, povećanje težine, crvenilo i oticanje na mjestu injekcije, bol od tumora i krvarenje, zatajenje više organa
- **Promjene u nalazima krvi:** visoki šećer u krvi, visoki lipidi u krvi, promjene u zgrušavanju krvi, visoki broj krvnih stanica, niske ili visoke razine proteina
- **Ostalo:** često mokrenje, krv u urinu, bol u vratu, bol u leđima, bol u dojčkama, napetost i grčevi u mišićima, oticanje zglobova, nelagoda u udovima, mišićna slabost, upalni artritis i bol

### **Rijetke nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 000 osoba) i vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba) uključuju:**

- akutno zatajenje jetre
- infekcija gušterače
- slabost mišića
- gubitak osjeta mirisa
- alergija na sunce
- rasprostranjeno zgrušavanje krvi i krvarenje
- bolest koja zahvaća bijelu moždanu tvar
- ozbiljna bolest sa mjehurićima na koži, ustima i genitalijama
- povratak (reaktivacija) infekcije virusom hepatitisa B, ako ste već imali hepatitis B u prošlosti



(infekcija jetre)

Ako primijetite bilo koju nuspojavu ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, obavijestite svog liječnika.

**Ako se bilo koja nuspojava pogorša, prestanite uzimati Teysuno i odmah obavijestite liječnika.**

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Teysuno**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Teysuno se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Teysuno sadrži**

- Djelatne tvari su: tegafur, gimeracil i oteracil  
Svaka tvrda kapsula sadrži 20 mg tegafura, 5,8 mg gimeracila i 15,8 mg oteracila (u obliku kalijeve soli).
- Drugi sastojci su:

Sadržaj kapsule: laktoza hidrat, magnezijev stearat

Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), natrijev laurilsulfat, talk

Tinta: crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), Indigo carmine (E132), karnauba vosak, izbijeljeni šelak, glicerilmonooleat

### **Kako Teysuno izgleda i sadržaj pakiranja**

Tvrde kapsule se sastoje od bijelog tijela i bijele kapice s oznakom „TC442“ u sivoj boji. Dolaze u blisterima od kojih svaki sadrži 14 kapsula.

Svako pakiranje sadrži ili 42 kapsule ili 84 kapsule.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Nordic Group B.V.

Siriusdreef 41

2132 WT Hoofddorp

Nizozemska

**Proizvođač**

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske Agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.