

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg tegafurt, 4,35 mg glimeracilt és 11,8 mg oteracilt (monokálium formájában) tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

70,2 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

A kapszula teste átlátszatlan fehér, feje átlátszatlan barna, szürke „TC448” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Teysuno felnőttek esetében az alábbi indikációkra javallt:

- előrehaladott gyomorrák kezelésére, ciszplatinnal kombinációban (lásd 5.1 pont),
- olyan áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő betegek kezelésére monoterápiában, illetve oxaliplatinnal vagy irinotekánnal kombinálva, bevacizumabbal vagy anélkül, akiknél az adjuváns vagy metasztatikus szakaszban kialakult kéz-láb-szindróma vagy kardiovaszkuláris toxicitás miatt nem lehetséges a kezelést más fluoropirimidinnel folytatni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Teysuno-t csak a tumoros betegek antineoplasztikus gyógyszerekkel való kezelésében jártas szakorvos írhatja fel.

A betegeknek a járóbeteg-ellátás keretében hányás és hasmenés elleni készítményeket kell felírni.

A beteg testfelületét újra kell számolni, és a Teysuno dózisát ennek megfelelően módosítani kell, ha a beteg testtömege az előző testfelület-számításnál alkalmazott testtömeghez képest legalább 10%-kal nő vagy csökken, és a változás egyértelműen nem folyadékretencióval függ össze.

Adagolás

Előrehaladott gyomorrák esetén, ciszplatinnal kombinációban

A Teysuno ajánlott standard dózisa ciszplatinnal kombinációban adva napi 25 mg/m² (tegafur tartalommal kifejezve) naponta kétszer, reggel és este, 21 egymást követő napon, amit 7 nap szünet követ (1 kezelési ciklus). Ez a kezelési ciklus 4 hetente ismétlődik.

A standard és a csökkentett Teysuno és ciszplatin dózisokat az 1. táblázat, a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-dózisok testfelület (TF) alapján történő kiszámítását pedig a 2. táblázat adja meg.

Ebben a kezelési sémában a ciszplatin ajánlott dózisa 75 mg/m² intravénás infúzióban 4 hetente egyszer adva. A ciszplatin 6 ciklus után le kell állítani, a Teysuno elhagyása nélkül. Ha a ciszplatin

6 ciklusnál korábban kerül leállításra, a Teysuno-kezelés önmagában folytatható, ha az újratekzésére vonatkozó feltételek teljesülnek.

A ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-val kezelt betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, és gyakran kell laboratóriumi vizsgálatokat végezni, beleértve a vérkép, a májfunkció, a vesefunkció és a szérum-elektrolitok vizsgálatát. A kezelést le kell állítani, amennyiben a betegség progrediál, vagy elviselhetetlen toxicitás figyelhető meg.

A kezelés előtti hyperhidratioval kapcsolatban lásd a ciszlatin alkalmazási előírását.

A Teysuno dózisa előrehaladott gyomorrák esetén

1. táblázat: A Teysuno és/vagy ciszlatin esetében megengedett standard dózis és dóziscsökkentések előrehaladott gyomorrák esetén

Gyógyszer	Standard dózis (mg/m ²)		1. dóziscsökkentés (mg/m ²)		2. dóziscsökkentés (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
és/vagy					
ciszlatin	75	→	60	→	45
^a Tegafur-tartalomban kifejezve					

A Teysuno dózisának kiszámítása előrehaladott gyomorrák esetén

2. táblázat: A standard és csökkentett dózisok kiszámítása testfelület alapján (m²) előrehaladott gyomorrák esetén

A Teysuno dózisa	Dózisonként mg-ban (minden adagolásnál) ^a	Napi összdózis mg-ban ^a	A kapszulák száma az egyes adagok esetében (2 adag/nap)	
			15 mg-os kapszula ^a (barna/fehér)	20 mg-os kapszula ^a (fehér)
Standard dózis^a: 25 mg/m²				
Testfelület ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
Testfelület = 2,10–2,29 m ²	55	110	1	2
Testfelület = 1,90–2,09 m ²	50	100	2	1
Testfelület = 1,70–1,89 m ²	45	90	3	0
Testfelület = 1,50–1,69 m ²	40	80	0	2
Testfelület = 1,30–1,49 m ²	35	70	1	1
Testfelület ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Első dóziscsökkentés^a: 20 mg/m²-re				
Testfelület ≤ 2,13 m ²	45	90	3	0
Testfelület = 1,88–2,12 m ²	40	80	0	2
Testfelület = 1,63–1,87 m ²	35	70	1	1
Testfelület = 1,30–1,62 m ²	30	60	2	0
Testfelület ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Második dóziscsökkentés^a: 15 mg/m²-re				
Testfelület ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
Testfelület = 1,67–2,16 m ²	30	60	2	0
Testfelület = 1,30–1,66 m ²	20	40	0	1
Testfelület ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
A testfelületet két tizedesjegy pontossággal kell kiszámítani.				
^a Tegafur-tartalomban kifejezve.				

Olyan áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő betegek kezelésére monoterápiában, illetve oxaliplatinnal vagy irinotekánnal kombinálva, bevacizumabbal vagy anélkül, akiknél kéz-láb-szindróma vagy kardiovaszkuláris toxicitás alakult ki, ezért a kezelést nem lehetséges más fluoropirimidinnel folytatni.

A javasolt dózis áttétes végbél- és vastagbélrákban 30 mg/m² monoterápiában naponta kétszer az 1–14. napokon, majd egy hetes szünetet tartva (± 7,5 mg/ttkg bevacizumab az 1. napon). Kombinált terápia esetén (oxaliplatinnal vagy irinotekánnal) az 1–14. napokon 25 mg/m² naponta kétszer, majd egy hét szünet javasolt.

A Teysuno dózisa előrehaladott gyomorrák esetén

3.a táblázat: A Teysuno esetében megengedett standard dózis és dóziscsökkentések áttétes végbél- és vastagbélrák esetén

Gyógyszer	Standard dózis (mg/m ²)		1. dóziscsökkentés (mg/m ²)		2. dóziscsökkentés (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
^a Tegafur-tartalomban kifejezve.					

3.b táblázat: A standard és csökkentett dózisok kiszámítása Teysuno kombinált terápiában áttétes végbél- és vastagbélrák esetén

Gyógyszer	Standard dózis (mg/m ²)		1. dóziscsökkentés (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,e}
és/vagy			
oxaliplatin ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
irinotekán ^{c,d}	150–225 ^f	→	g
^a Tegafur-tartalomban kifejezve.			
^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72.			
^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885.			
^d Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscript Submitted 2021</i> .			
^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388.			
^f Míg az irinotekán legjobb dózisa nem ismert, Teysuno-val kombinálva 150–225 mg/m ² tartományban alkalmazzák, a legrelevánsabb tapasztalat a 180–200 mg/m ² -es irinotekán-dózisokból származik.			
^g Nem lehet javaslatot tenni, a dózis csökkentése a kezdő dózistól függ			

A Teysuno-dózis kiszámítása áttétes végbél- és vastagbélrák esetén

4. táblázat: A standard és csökkentett dózisok kiszámítása testfelület alapján (m²) áttétes végbél- és vastagbélrák esetén

Teysuno-dózis	A dózisok mg-ban (minden adagolásnál) ^a	Napi összdózis mg-ban ^a	A kapszulák száma az egyes dózisok esetében (2 dózis/nap)	
Standard dózis ^a : 30 mg/m ²			15 mg-os kapszula ^a	20 mg-os kapszula ^a

			(barna/fehér)	(fehér)
Testfelület $\geq 2,30 \text{ m}^2$	70	140	2	2
Testfelület = 2,10–2,29 m^2	65	130	3	1
Testfelület = 1,90–2,09 m^2	60	120	0	3
Testfelület = 1,70–1,89 m^2	55	110	1	2
Testfelület = 1,50–1,69 m^2	50	100	2	1
Testfelület = 1,30–1,49 m^2	40	80	0	2
Testfelület $\leq 1,29 \text{ m}^2$	35	70	1	1
Első dóziscsökkentés^a: 25 $\text{mg}/\text{m}^{2\#}$-re				
Testfelület $\geq 2,30 \text{ m}^2$	60	120	0	3
Testfelület = 2,10–2,29 m^2	55	110	1	2
Testfelület = 1,90–2,09 m^2	50	100	2	1
Testfelület = 1,70–1,89 m^2	45	90	3	0
Testfelület = 1,50–1,69 m^2	40	80	0	2
Testfelület = 1,30–1,49 m^2	35	70	1	1
Testfelület $\leq 1,29 \text{ m}^2$	30	60	2	0
Második dóziscsökkentés^a: 20 mg/m^2-re				
Testfelület $\geq 2,13 \text{ m}^2$	45	90	3	0
Testfelület = 1,88–2,12 m^2	40	80	0	2
Testfelület = 1,63–1,87 m^2	35	70	1	1
Testfelület = 1,30–1,62 m^2	30	60	2	0
Testfelület $\leq 1,29 \text{ m}^2$	20	40	0	1
A testfelületet két tizedesjegy pontossággal kell kiszámítani. ^a Tegafur-tartalomban kifejezve. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93 # 25 mg/m^2 a standard dózis oxaliplatinnal vagy irinotekánnal végzett kombinációs terápia esetén				

Módosítások a kezelés során

Általános

A Teysuno okozta toxicitást tüneti kezeléssel és/vagy a kezelés megszakításával vagy a dózis csökkentésével kell kezelni. A Teysuno-t szedő betegeket tájékoztatni kell a kockázatokról, és arra kell utasítani őket, hogy közepesen súlyos vagy súlyos toxicitás fellépése esetén azonnal forduljanak orvosukhoz.

A toxicitás miatt kihagyott dózisok nem kerülnek pótlásra, és ha egy beteg az adag bevétele után hány, az adott adagot nem szabad pótolni.

Ha a Teysuno dózisa egyszer csökkentésre került, nem emelhető újra.

A Teysuno-dózis módosításának feltételei

A toxicitás miatti dózismódosításokat az 1., 3., 5. 6. és 7. táblázat szerint kell végezni. Toxicitás esetén mindkét gyógyszernél legfeljebb két egymást követő dóziscsökkentés végezhető, az 1. táblázatban foglaltak szerint előrehaladott gyomorrák és a 3. táblázatban foglaltak szerint áttétes végbél- és vastagbélrák esetén. Minden egyes dóziscsökkentés a dózis körülbelül 20–25%-os csökkenését eredményezi.

Előrehaladott gyomorrák esetén az egyes dózisszinteknél adandó Teysuno-kapszulák számának részleteit illetően lásd a 2. táblázatot.

Áttétes végbél- és vastagbélrák esetén az egyes dózisszinteknél adandó Teysuno-kapszulák számának részleteit illetően lásd a 4. táblázatot. A Teysuno-kezelés újrakezdésének minimumfeltételeit lásd a 8. táblázatban.

A ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno dózisének toxicitás miatti módosítása kétféleképpen

végezhető.

Egy 4 hetes kezelési ciklus folyamán

A Teysuno-t mindegyik ciklusnak csak az 1-21. napján szabad adni, vagyis a gyógyszer nem adható a ciklus 22-28. napján. A ciklus során azokat a kihagyott napokat, amikor toxicitás miatt nem adták a gyógyszert, nem szabad pótolni.

Amennyiben az elkülönítés lehetséges, a kezelési ciklus alatt mindegyik, olyan gyógyszerrel el kell végezni a dózismódosítást, amelyik vélhetően oki összefüggésben áll a toxicitással. Ha vélhetően mindkét gyógyszer okozza a toxicitást, vagy nem lehet közöttük különbséget tenni, akkor az ajánlott dóziscsökkentési rendnek megfelelően mindkettővel el kell végezni a dóziscsökkentést.

További kezelési ciklusok megkezdésekor

Ha akár a Teysuno, akár a ciszplatin esetén a kezelés elhalasztása indokolt, akkor mindkét gyógyszer adását el kell halasztani mindaddig, míg mindkét gyógyszer újraindításának feltételei nem teljesülnek, kivéve, ha az egyik gyógyszert végleg leállították.

A Teysuno dózisének módosítása általában mellékhatások miatt, kivéve a haematológiai és renalis toxicitást

5. táblázat: Teysuno adagjának csökkentési rendje kezeléssel összefüggő toxicitások miatt általában, kivéve a haematológiai és renalis toxicitást

A toxicitás foka^a	A Teysuno dózisének módosításai 21 napos cikluson belül	A Teysuno dózisének módosítása a következő dózisra/ciklusra vonatkozóan
1-es súlyossági fok		
Bármilyen előfordulás	A kezelés folytatása változatlan dózisszint mellett	Nincs
2-es súlyossági fok^{b,c}		
Bármilyen előfordulás	A kezelés felfüggesztése a 0. vagy az 1. súlyossági fok eléréséig	Nincs
3-as vagy magasabb súlyossági fok^c		
Első előfordulás	A kezelés felfüggesztése a 0. vagy az 1. súlyossági fok eléréséig	Az előző dózisszintről 1 dózisszinttel csökkenteni
Második előfordulás	A kezelés felfüggesztése a 0. vagy az 1. súlyossági fok eléréséig	Az előző dózisszintről 1 dózisszinttel csökkenteni
Harmadik előfordulás	A kezelés leállítása	A kezelés leállítása
^a Az USA Nemzeti Rák Intézete (US National Cancer Institute) Rák Elleni Terápia Értékelő Programjának (Cancer Therapy Evaluation Program) Nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) (3.0-ás verzió) szerint.		
^b 2. súlyossági fokú hányinger és/vagy hányás esetén a Teysuno felfüggesztése előtt optimalizálni kell az antiemetikus terápiát.		
^c A kezelőorvos döntése alapján folytathatják a betegek a kezelést a dózis csökkentése vagy felfüggesztése nélkül, amennyiben olyan mellékhatásokban szenvednek, amelyek (tekintet nélkül a súlyossági fokra) nem valószínű, hogy súlyos vagy életveszélyessé válnának (például alopecia, változások a szexuális funkcióban és száraz bőr).		

Dózismódosítások renalis toxicitás esetén

A kreatinin-clearance-t (CrCl) minden ciklus esetén meg kell határozni az 1. napon, a kezelés megkezdése előtt.

6. táblázat: A Teysuno- és ciszplatin-dózis módosítása a kezelési ciklus kezdetén meghatározott kreatinin-clearance értékeknek megfelelően

Kreatinin-clearance	A Teysuno dózisának módosítása a kezelési ciklus kezdetén	A ciszplatin dózisának módosítása a kezelési ciklus kezdetén
≥50 ml/perc	Nincs dózismódosítás	Nincs dózismódosítás
30–49 ml/perc	Kezelés megkezdése egy dózisszinttel lejjebb	Ciszplatin-kezelés megkezdése az előző ciklus 50%-kal csökkentett dóziséval
<30 ml/perc ^a	A kezelés felfüggesztése, amíg az újrakezdés feltétele (≥30 ml/perc) nem teljesül, majd a kezelés újraindítása egy dózisszinttel lejjebb	A ciszplatin-kezelés felfüggesztése, amíg az újrakezdés feltétele (≥30 ml/perc) nem teljesül, majd a kezelés megkezdése az előző ciklus 50%-kal csökkentett dóziséval
^a 30 ml/perc alatti kreatinin clearance értékkel rendelkező betegek számára a kezelés nem javasolt, kivéve, ha a Teysuno kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a kockázatokat. Az útmutatásokat lásd a <u>Dózismódosítás speciális populációk esetében/Vesekárosodás</u> című bekezdésben.		

Dózismódosítások haematológiai toxicitás esetén

7. táblázat: Haematológiai toxicitások, amelyek esetén a Teysuno-kezelést fel kell függeszteni

Egység	Neutrophilek	Thrombocyták	Haemoglobinn	A Teysuno dózisának módosítása
NE	<0,5 × 10 ⁹ /l	<25 × 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	A kezelés felfüggesztése, amíg az újrakezdés feltétele (lásd 8. táblázat) nem teljesül, majd a kezelés újraindítása egy dózisszinttel lejjebb.

A Teysuno-kezelés újraindításának feltételei

8. táblázat: A Teysuno-kezelés újraindításának minimumfeltételei toxicitás miatti felfüggesztés után

Nem haematológiai	Haematológiai
Kiindulási vagy 1-es súlyossági fokú	Thrombocytaszám ≥100 × 10 ⁹ /l
Számított kreatinin-clearance ≥30 ml/perc ^a	Neutrophilek ≥1,5 × 10 ⁹ /l
	Haemoglobin ≥6,2 mmol/l
A CrCl-t a Teysuno-val történő kezelés megkezdése előtt minden ciklus kezdetén ki kell számítani.	
^a 30 ml/perc alatti kreatinin-clearance értékkel rendelkező betegek számára a kezelés nem javasolt, kivéve, ha a Teysuno kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a kockázatokat. Az útmutatásokat lásd a <u>Dózismódosítás különleges betegcsoportok esetében/Vesekárosodás</u> című bekezdésben.	

Dózismódosítás különleges betegcsoportok esetében

Vesekárosodás

- *Enyhe vesekárosodás (CrCl 51–80 ml/perc)*

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a standard dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

- *Közepesen súlyos vesekárosodás (CrCl 30–50 ml/perc)*

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott standard dózis 20 mg/m² naponta kétszer (a tegafur-tartalomban kifejezve) (lásd 4.8 és 5.2 pont).

- *Súlyos vesekárosodás (CrCl 30 ml/perc alatt)*

Bár súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 20 mg/m² adag mellett nagyjából hasonló napi 5-FU expozíció várható, mint normál veleműködésű betegek esetén napi kétszeri 30 mg/m² adag mellett (lásd 5.2 pont), a Teysuno alkalmazása nem javasolt a vérképzőszervi és nyirokrendszeri nemkívánatos események esetlegesen nagyobb előfordulási gyakorisága miatt, csak abban az esetben, ha az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A Teysuno dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.3 pont).

Idősek

70 éves és idősebb betegeknél egyik indikációban sem javasolt a standard dózis módosítása (lásd 4.8 pont).

Idősek, sérülékenyebb betegek, áttétes végbél- és vastagbélrák esetén, **és ha a kezelés folytatása más fluoropirimidinnel kéz-láb-szindróma vagy kardiotoxicitás miatt nem lehetséges**, az ajánlott dózis 20 mg/m² (tegafur-tartalomban kifejezve) naponta kétszer, reggel és este, 14 egymást követő napon keresztül, majd 7 nap pihenő, csökkentett oxaliplatin-dózissal kombinálva (100 mg/m² a háromhetes ciklus első napján).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél egyik indikációban sem javasolt a standard dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Etnikai hovatartozás

Ázsiai rasszba tartozó betegeknél egyik indikációban sem javasolt a standard dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Teysuno biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Teysuno biztonságossági és hatásossági aggályokra való tekintettel 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható.

Az alkalmazás módja

A kapszulákat szájon át, vízzel, legalább egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell bevenni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival (tegafur, gimeracil és oteracil) vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Fluoropirimidin-terápiával szembeni súlyos és nem várt reakciók a kórelőzményben.
- Ismert teljes dihidropirimidin-dehidrogenáz- (DPD) deficiencia (lásd 4.4.pont).

- Terhesség és szoptatás.
- Súlyos csontvelő-szuppresszió (súlyos leukopenia, neutropenia vagy thrombocytopenia; lásd 7. táblázat).
- Dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek.
- Más fluoropirimidinek együttadása Teysuno-val.
- Nemrég alkalmazott vagy együttadott brivudinnal történő kezelés (lásd 4.4 és 4.5 pont gyógyszerköölcsönhatásokra vonatkozó részei).
- A ciszplatin, oxaliplatin, irinotekán és bevacizumab ellenjavallataival kapcsolatban lásd a vonatkozó alkalmazási előírásokat.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A dóziskorlátozó toxicitásba beletartozik a diarrhoea és a dehidráció. A legtöbb mellékhatás visszafordítható és kezelhető tüneti terápiával, a dózis felfüggesztésével vagy dóziscsökkentéssel.

Csontvelő-szuppresszió

Ciszplatinnal kombinált Teysuno-kezelésben részesült betegeknél beszámoltak a kezeléssel összefüggő csontvelő-szuppresszióról, beleértve a neutropeniát, leukopeniát, thrombocytopeniát, anaemiát és pancytopeniát. Az alacsony fehérvérsejtszámú betegeknél gondosan ellenőrizni kell a fertőzéseket és a neutropenia más szövődményeit, és a klinikai képnek megfelelő kezelésben kell részesíteni (például antibiotikumokkal, granulocita kolónia-stimuláló faktorról [G-CSF]). Alacsony thrombocytaszámú betegeknél nagyobb a vérzés kockázata, ezért gondosan ellenőrizni kell őket. A dózist a 4.2 pontban javasoltak szerint kell módosítani.

Hepatitis B-reaktiválódás

A hepatitisz B-vírus hordozók, a HBc-antigén-negatív és a HBc-antitest-pozitív betegek, vagy a HBs-antigén-negatív és a HBs-ellenanyag-pozitív betegeknél a Teysuno alkalmazása a hepatitis B reaktivációját eredményezheti.

A betegeknél a Teysuno-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzést. A májbetegséggel és a hepatitisz B kezelésével foglalkozó szakértőkkel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitisz B szerológia esetén (beleértve az aktív betegséggel rendelkező betegeket is) és a kezelés során HBV-pozitívnek bizonyult betegek esetében. A Teysuno-kezelést igénylő HBV-hordozóknál a kezelés alatt mindvégig szorosan monitorozni kell az aktív HBV-fertőzés jeleit és tüneteit, és a májfunkciós vizsgálatok vagy a vírusmarkerek kontrollvizsgálata javasolt.

Hasmenés

A hasmenéses betegeket gondosan ellenőrizni kell, és folyadék-, valamint elektrolitpótlást kell biztosítani számukra, amennyiben dehidrálttá válnak. A hasmenésre az előírás szerinti profilaktikus kezelést kell adni. A hasmenés-elleni standard terápiát (például loperamid) és az intravénás folyadék-/elektrolitpótlást korán, már a hasmenés megjelenésekor meg kell kezdeni. Amennyiben a tünetek a megfelelő kezelés ellenére is fennállnak, a dózist 2-es súlyossági fokú vagy ennél súlyosabb hasmenés megjelenése esetén fel kell függeszteni/módosítani kell.

Dehidráció

A dehidrációt és az ahhoz társuló bármilyen elektrolitzavart meg kell előzni, vagy fellépésekor korrigálni kell. Az étvágytalan, astheniás, hányingerre panaszkodó, hányó, hasmenéses, stomatitis és gastrointestinalis obstrukcióban szenvedő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a dehidráció jeleit. A dehidrációt agresszíven, rehidrációval és megfelelő egyéb lépésekkel kell kezelni. Ha 2-es (vagy magasabb) súlyossági fokú dehidráció következik be, a kezelést azonnal fel kell függeszteni, és korrigálni kell a dehidrációt. A kezelést addig nem szabad folytatni, amíg a dehidráció és kiváltó okainak korrekciója vagy megfelelő megfékezése meg nem történt. A kiváltó mellékhatás miatt szükség szerinti dózismódosítást kell végezni (lásd 4.2 pont).

Renalis toxicitás

A ciszplatinnal kombinált Teysuno-terápiát kísérheti a glomerularis filtrációs ráta átmeneti csökkenése, amit elsődlegesen pre-renalis faktorok (például dehidráció, az elektrolitegyensúly felborulása, stb.) okoznak. Ciszplatinnal kombinált Teysuno-terápiában részesülő betegek esetében beszámoltak 3-as súlyossági fokú vagy súlyosabb mellékhatásokról, mint például emelkedett kreatininszint a vérben, csökkent kreatinin-clearance, toxicus nephropathia és akut veseelégtelenség (lásd 4.8 pont). A kezelés során a vesefunkció korai változásainak észlelése érdekében szorosan ellenőrizni kell a veseparamétereket (például szérum kreatinin, CrCl). Ha a glomerularis filtrációs ráta rosszabbodása figyelhető meg, a Teysuno és/vagy a ciszplatín dózisát a 6. táblázatnak megfelelően csökkenteni kell, és gondoskodni kell a szükséges szupportív lépésekről (lásd 4.2 pont).

A dehidráció és a hasmenés növelheti a ciszplatín renalis toxicitásának kockázatát. A ciszplatín alkalmazási előírásának megfelelően a ciszplatín-terápiával járó renalis toxicitás kockázatának csökkentésére hiperhidráció (forszírozott diuresis) alkalmazandó.

A gimeracil az 5-FU-metabolizáció elsődleges enzime, a DPD gátlása útján fokozza az 5-fluorouracil- (5-FU) expozíciót. A gimeracilt elsősorban a vese választja ki (lásd 5.2 pont), így veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a gimeracil renalis clearance-e csökkent, és ennek következtében fokozott az 5-FU-expozíció. Az 5-FU-expozíció fokozódásával várhatóan a kezeléssel összefüggő toxicitás is fokozódik (lásd 5.2 pont).

Súlyos vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára a Teysuno kezelés nem javasolt a vérképzőszervi és nyirokrendszeri nemkívánatos események esetlegesen nagyobb előfordulási gyakorisága, valamint az ilyen betegeknél a fluktuáló veseműködés következtében előforduló, kiszámíthatatlanul magasabb 5-FU expozíció miatt, csak abban az esetben, ha az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Ocularis toxicitás

Az európai/egyesült államokbeli (EU/USA) vizsgálatokban ciszplatinnal kombinált Teysuno-val kezelt betegeknél a kezeléssel összefüggő leggyakoribb szemrendellenességek a lacrimatio zavarai (8,8%) voltak, beleértve a fokozott könnyezést, a száraz szemet és a szerzett dacryostenosist (lásd 4.8 pont).

A legtöbb szemészeti mellékhatás elmúlik a gyógyszer felfüggesztésére és megfelelő kezelés alkalmazására (műköny, antibiotikumos szemcseppek becepegtetése, üveg vagy szilikon tubusok beültetése a puncta vagy canaliculi lacrimaliába, és/vagy kontaktlencse helyett szemüveg viselése). Minden perzisztáló vagy látáscsökkenéshez vezető szemészeti tünet, például könnyezés vagy a corneát érintő tünetek esetén gondoskodni kell a szemészeti reakciók korai észlelését biztosító intézkedésekről, beleértve a korai szemészeti konzíliumot is.

A ciszplatín-terápia során megfigyelt szembetegségekkel kapcsolatban lásd a ciszplatín alkalmazási előírását.

Kumarinszármazék antikoagulánsok

Oralis kumarinszármazékkal antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében az antikoaguláns választ (prothrombin idő nemzetközi normalizált rátája [INR] vagy prothrombin idő [PT]) szorosan ellenőrizni, és az antikoaguláns dózist ennek megfelelően módosítani kell (lásd 4.5 pont). Klinikai vizsgálatok során a kumarinszármazék antikoagulánsok alkalmazása Teysuno-terápiában részesülő betegeknél emelkedett INR-értékkel és gastrointestinális vérzéssel, vérzési hajlammal, haematuriával és anaemiával járt.

Brivudin

A brivudin nem adható egyidejűleg a Teysuno-val. Kapecitabinnal történő interakció után fatális kimenetelű eseteket jelentettek. A brivudinnal történő kezelés befejezése és a kapecitabin-kezelés megkezdése között legalább 4 hetes várakozási időnek el kell telnie. A brivudin-terápiát 24 órával az utolsó kapecitabin adag beadását követően lehet elkezdni (lásd 4.3 és 4.5 pont). Abban az esetben, ha a kapecitabinnal kezelt betegeknél véletlenül brivudint alkalmaznak, hatékony intézkedéseket kell tenni a kapecitabin-toxicitás csökkentése érdekében. Azonnali kórházi ellátás javasolt. A szisztémás infekció és a dehidratáció megelőzése érdekében minden intézkedést el kell kezdeni.

DPD-induktorok

Amennyiben a Teysuno-val egyidejűleg esetleg DPD-induktort is alkalmazni kell, akkor előfordulhat, hogy az 5-FU-expozíció nem éri el a hatásos szintet. Mivel azonban jelenleg nem ismeretesek DPD-induktorok, nincs mód a DPD-induktorok és a Teysuno közötti interakció vizsgálatára.

Dihidropirimidin-dehidrogenáz- (DPD) hiány:

A DPD aktivitása lassítja az 5-fluor-uracil katabolizmusát (lásd 5.2 pont). Ezért a DPD-hiányban szenvedő betegek fokozottan ki vannak téve a fluoropirimidinekkel összefüggő toxicitás kockázatának, ideértve például a stomatitist, hasmenést, nyálkahártya-gyulladást, neutropeniát és neurotoxicitást.

A DPD-hiánnyal kapcsolatos toxicitás általában a kezelés első ciklusa alatt vagy az adag emelése után jelentkezik.

Teljes DPD-hiány

A teljes DPD-hiány előfordulása ritka (a kaukázusi rassz 0,01–0,5% -a). A teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknél magas az életveszélyes vagy halálos kimenetelű toxicitás kockázata, ezért az ilyen betegek nem kezelhetők Teysuno-val (lásd 4.3 pont).

Részleges DPD-hiány

A becslések szerint a részleges DPD-hiány a kaukázusi rassz 3–9% -át érinti. A részleges DPD-hiányban szenvedő betegeknél fokozott a súlyos és potenciálisan életveszélyes toxicitás kockázata. A toxicitás csökkentése érdekében fontolóra kell venni csökkentett kezdő adag alkalmazását. A DPD-hiányt olyan paraméternek kell tekinteni, amelyet figyelembe kell venni a dózis csökkentéssel kapcsolatos egyéb rutin vizsgálati eredményekkel együtt. A kezdő dózis csökkentése befolyásolhatja a kezelés hatékonyságát. Amennyiben súlyos toxicitás nem lép fel, a további dózisokat szoros monitorozás mellett meg lehet emelni.

A DPD-hiány kimutatása

A fenotípus- és / vagy genotípus-tesztelés a Teysuno-kezelés megkezdése előtt javasolt, annak ellenére, hogy az optimális kezelés előtti kimutatás módszertana bizonytalan. Figyelembe kell venni az alkalmazandó klinikai irányelveket.

Ha ezt korábban nem tették meg, akkor a vizsgálat javasolt olyan betegeknél, akiknél a Teysuno-ra való átállást egy másik fluoropirimidinről fontolgatják kéz-láb-szindróma vagy kardiovaszkuláris

toxicitás miatt annak megállapítása érdekében, hogy a DPD fenotípusa és/vagy genotípusa szerepet játszhatott-e a toxicitás kialakulásában a másik fluoropirimidin használatakor.

A DPD-hiány genotípusának jellemzői

A DPYD gén ritka mutációinak a kezelés előtti vizsgálatával azonosítani lehet a DPD hiányban szenvedő betegeket.

A négy DPYD változat, c.1905 + 1G> A [más néven DPYD * 2A], c.1679T> G [DPYD * 13], c.2846A> T és c.1236G> A / HapB3, a DPD enzimaktivitás teljes vagy részleges hiányát okozhatja. Egyéb ritka variánsok is összefügghetnek a súlyos vagy életveszélyes toxicitás fokozott kockázatával.

Ismert, hogy bizonyos homozigóta és összetett heterozigóta mutációk a DPYD gén lókuszon (pl. a négy variáns kombinációja a c.1905 + 1G> A vagy c.1679T> G legalább egy alléljével,) a DPD enzim aktivitásának teljes vagy csaknem teljes hiányát okozhatják.

Bizonyos heterozigóta DPYD-variánsal rendelkező betegeknél (beleértve c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T és c.1236G> A / HapB3-variánsok) fokozott a súlyos toxicitás kockázata fluoropirimidin- kezelés esetén.

A heterozigóta c.1905 + 1G> A genotípus előfordulásának gyakorisága a DPYD génben kaukázusi rasszba tartozó betegeknél körülbelül 1%, a c.2846A> T előfordulása 1,1%, a c.1236G> A / HapB3 variánsoké 2,6-6,3% és a c.1679T> G előfordulása 0,07 és 0,1% közötti.

A kaukázusi rasszon kívüli más populációkban a négy DPYD változat gyakoriságára vonatkozó adatok korlátozottak. Jelenleg a négy DPYD variáns (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T és c.1236G> A / HapB3) afrikai (-amerikai) vagy ázsiai származású populációkban gyakorlatilag nem található meg.

A DPD-hiány fenotípusos jellemzői

A DPD-hiány fenotípusának meghatározásához javasolt a kezelést megelőzően az endogén DPD-szubsztrát, az uracil (U) vérszintjeinek mérése.

A kezelést megelőző emelkedett uracil-koncentrációk a toxicitás fokozott kockázatával járnak. A teljes és részleges DPD-hiányt meghatározó uracil-küszöbértékek bizonytalanságának ellenére a ≥ 16 ng/ml és <150 ng/ml közötti uracil vérszintet a részleges DPD-hiány jelének tekintendő és a fluoropirimidin-toxicitás megnövekedett kockázatával jár. ≥ 150 ng/ml uracil vérszintet a teljes DPD-hiány jelének kell tekinteni, amely életveszélyes vagy halálos kimenetelű fluoropirimidin- toxicitás kockázatával jár.

Mikroszatellita-instabilitás (MSI)

A Teysuno-t nem vizsgálták olyan gyomorrákos betegek esetében, akiknél MSI áll fenn. Az 5-FU-érzékenység és az MSI közötti kapcsolat gyomorrákos betegeknél nem tisztázott, és a Teysuno, valamint az MSI közötti kapcsolat gyomorrákban nem ismert.

Glükóz-/galaktóz-intolerancia/-malabszorpció

A készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Más orális fluoropirimidinek

Nem állnak rendelkezésre a Teysuno-t más orális 5-FU-vegyületekkel összehasonlító klinikai vizsgálatok. Ezért a Teysuno nem alkalmazható más orális 5-FU-készítmények helyettesítésére.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat felnőtt vagy gyermek betegek körében nem végeztek.

Brivudin

Klinikailag jelentős interakciót figyeltek meg a brivudin és a fluoropirimidinek (pl.: kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur) között, mert a brivudin gátolja a dihidropirimidin-dehidrogenázt. Ez az interakció, melynek következtében nő a fluoropirimidin toxicitása, fatális kimenetelű is lehet. A brivudint tehát tilos egyidejűleg kapecitabinnal alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont). Legalább 4 hetes várakozási időnek kell eltelnie a brivudinnal történő kezelés befejezése és a kapecitabin-kezelés megkezdése között. A brivudin-kezelést 24 órával az utolsó kapecitabin adag beadását követően el lehet kezdeni.

Egyéb fluoropirimidinek

Egyéb fluoropirimidinek, például kapecitabin, 5-FU, tegafur vagy flucitozin együttdadása additív toxicitáshoz vezethet, ezért ellenjavallt. A Teysuno és egyéb fluoropirimidinek alkalmazása között minimálisan 7 napos kimosási periódus javasolt. Az egyéb fluoropirimidinek alkalmazási előírásaiban szereplő kimosási periódust kell figyelembe venni, ha a Teysuno-t az egyéb fluoropirimidin gyógyszereket követően kell alkalmazni.

CYP2A6-gátlók

Mivel a CYP2A6 enzim a tegafur 5-FU-vá történő átalakulásáért felelős fő enzim, ezért ismert CYP2A6-gátlók és Teysuno együttes alkalmazása kerülendő, mivel ez csökkentheti a Teysuno hatásosságát (lásd 5.2 pont).

Folinát/folinsav

Nem állnak rendelkezésre adatok a folinsav és a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egyidejű alkalmazásáról. A folinát/folinsav metabolitjai azonban tercier szerkezetet hoznak létre a timidilát-szintázzal és a fluorodezoxiuridin-monofoszfáttal (FdUMP), potenciálisan fokozva az 5-FU citotoxicitását. Óvatosság javasolt, mivel a folinsavról ismert, hogy fokozza az 5-FU aktivitását.

Nitroimidazolok, beleértve a metronidazolt és a mizonidazolt

Nem állnak rendelkezésre adatok a nitroimidazolok és a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egyidejű alkalmazásáról. A nitroimidazolok azonban csökkenthetik az 5-FU clearance-ét, és ennél fogva emelhetik az 5-FU plazmaszintjét. Óvatosság ajánlott, mivel az együttdadás fokozhatja a Teysuno toxicitását.

Metotrexát

Nem állnak rendelkezésre adatok a metotrexát és a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egyidejű alkalmazásáról. A poliglutamált metotrexát azonban gátolja a timidilát-szintázt és a dihidrofolát-reduktázt, potenciálisan növelve az 5-FU citotoxicitását. Óvatosság ajánlott, mivel az együttdadás fokozhatja a Teysuno toxicitását.

Klozapin

Nem állnak rendelkezésre adatok a klozapin és a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egyidejű alkalmazásáról. A lehetséges additív farmakodinámiai hatások (myelotoxicitás) miatt azonban óvatosság ajánlott, mivel az együttdadás fokozhatja a Teysuno haematológiai toxicitásának kockázatát és súlyosságát.

Cimetidin

Nem állnak rendelkezésre adatok a cimetidin és a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egyidejű alkalmazásáról. Az együttadás azonban csökkentheti a clearance-et, és ennél fogva emelheti az 5-FU plazmaszintjét. Óvatosság ajánlott, mivel az együttadás fokozhatja a Teysuno toxicitását.

Kumarinszármazék antikoagulánsok

A kumarinszármazék antikoagulánsok aktivitását a Teysuno felerősítette. Óvatosság ajánlott, mivel a Teysuno és a kumarin antikoaguláns terápia együttes alkalmazása a fokozhatja a vérzés kockázatát (lásd 4.4 pont).

Fenitoin

A fluoropirimidinek fenitoinnal egyidejűleg adva növelhetik a fenitoin plazmakoncentrációját, fenitoin-toxicitást okozva. Teysuno és fenitoin egyidejű alkalmazása esetén a fenitoin vér-/plazmaszintjének gyakori ellenőrzése javasolt. Amennyiben indokolt, a fenitoin dózisait a fenitoin alkalmazási előírásában foglaltaknak megfelelően módosítani kell. Ha fenitoin-toxicitás alakul ki, gondoskodni kell a megfelelő intézkedések megtételéről.

Egyéb

Nem klinikai adatok alapján az allopurinol az 5-FU foszforilációjának gátlása révén csökkentheti a tumorelles aktivitást. Ezért a Teysuno-val történő egyidejű alkalmazást kerülni kell.

Étel

A Teysuno étkezés közbeni bevétele csökkentette az oteracil- és a gimeracil-expozíciót. Ez a hatás az oteracil esetében kifejezettebb volt, mint a gimeracilnál (lásd 5.2 pont). A gyógyszert vízzel, legalább egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell bevenni (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek fel kell hívni a figyelmét arra, hogy a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt el kell kerülniük a teherbeesést.

A férfi- és a nőbetegeknek egyaránt megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Teysuno-kezelés időtartama alatt és annak befejezése után 6 hónapig.

Terhesség

A Teysuno ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Esetenként magzati rendellenességekről szóló bejelentés érkezett. Állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak. Egyéb fluoropirimidinekhez hasonlóan a Teysuno alkalmazása állatokban embrióelhalást és teratogenitást okozott (lásd 5.3 pont). Ha a beteg teherbe esik, miközben Teysuno-t kap, akkor a kezelést abba kell hagyni, és el kell magyarázni a lehetséges magzati kockázatokat. Megfontolandó a genetikai tanácsadás.

Szoptatás

A Teysuno alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). Nem ismert, hogy a Teysuno vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatokra vonatkozóan rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxikológiai adatok a Teysuno, illetve metabolitjainak tejbe való kiválasztódását mutatták (a részleteket illetően lásd 5.3 pont).

Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Teysuno-val történő kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno humán termékenységre gyakorolt hatásáról. Nem klinikai jellegű vizsgálatokban nem figyeltek meg hím vagy nőstény patkányok termékenységére gyakorolt hatást a Teysuno esetében (lásd 5.3 pont).

A ciszplatín termékenységre, terhességre és szoptatásra gyakorolt hatásait illetően lásd a ciszplatín alkalmazási előírását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Teysuno kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel a fáradékonyság, a szédülés, a homályos látás és a hányinger a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno gyakori mellékhatásai.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno teljes biztonságossági profilja elsősorban az előrehaladott gyomorrákban szenvedő, és ezzel a sémával kezelt 593 beteg klinikai vizsgálati adatain alapul. Ezenkívül, rendelkezésre állnak a forgalomba hozatalt követő időszakból származó tapasztalatok, több mint 866 000 ázsiai (elsősorban japán) beteggel kapcsolatban.

A ciszplatinnal kombinált Teysuno-kezelésben részesült 593 beteg körében a leggyakoribb súlyos mellékhatás (3-as vagy súlyosabb fokú, legalább 10%-os gyakorisággal) a neutropenia, az anaemia és a fáradékonyság volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakoriság szerinti osztályozásához a következő kategóriák kerülnek alkalmazásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); nagyon ritka ($\leq 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A nagyon gyakori, gyakori és nem gyakori mellékhatások gyakorisága klinikai vizsgálatokban ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-val kezelt 593 beteg adataiból származik. Az orvosilag releváns ritka és nagyon ritka mellékhatások gyakoriságait a forgalomba hozatalt követően

Teysuno-alapú kezelésben részesült 866 000 ázsiai (elsősorban japán) beteg surveillance adatai alapján határozták meg. Mindegyik kifejezés csak a saját leggyakoribb kategóriájában kerül feltüntetésre, és az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

9. táblázat: A jelentett mellékhatások csökkenő súlyosság szerint az egyes gyakorisági csoportokban

Szervrendszer ^a	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka / nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			Neutropeniás sepsis, septicus sokk, sepsis, fertőzés, pneumonia, bacteriaemia, légúti fertőzés, felső légúti fertőzés, akut pyelonephritis, húgyúti fertőzés, pharyngitis, nasopharyngitis, rhinitis, fogfertőzés, candidiasis, herpes labialis, paronychia, furunculus	Hepatitis B-reaktiválódás
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Tumorvérzés, tumoros fájdalom	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia	Lázás neutropenia, lymphopenia	Pancytopenia, megnyúlt prothrombin idő, emelkedett Nemzetközi Normalizált Ráta (INR), hypoprothrombinaemia, rövidebb prothrombin idő, granulocytosis, leukocytosis, eosinophilia, lymphocytosis, csökkent monocytaszám, emelkedett monocytaszám, thrombocythaemia	Disszeminált intravasculáris coagulatio
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység	
Endokrin betegségek és tünetek			Mellékvese-vérzés	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágytalanság	Dehidráció, hypokalaemia, hyponatraemia, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, hypoalbuminaemia, hyperkalaemia	Hyperglykaemia, az alkalikus-foszfátáz emelkedett aktivitása a vérben, a laktát-dehidrogenáz emelkedett aktivitása a vérben, hypophosphataemia, hypermagnesaemia, köszvény, hypoproteinaemia, hyperglobulinaemia, hyperlipidaemia, csökkent orális táplálékfelvétel	
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Zavart állapot, nyugtalanság, személyiségzavar, hallucináció, depresszió, szorongás, csökkent libidó, szexuális gátlás	

Szervrendszer^a	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka / nagyon ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás neuropathia	Szédülés, fejfájás, dysgeusia,	Cerebrovascularis törtézés, cerebellaris infarctus, cerebrovascularis betegség, convulsio, ischaemias stroke, ájulás, hemiparesis, aphasia, ataxia, metabolikus encephalopathia, eszméletvesztés, acusticus neuritis, memóriazavar, egyensúlyzavar, somnolencia, tremor, ageusia, parosmia, égő érzés, formicatio.	Leuko-encephalopathia, anosmia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Látászavar, a lacrimatio zavarai, conjunctivitis, szemrendellenességek, cornea rendellenesség ^b	Szemallergia, a szemhéj ptosis, szemhéj-erythema	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláscsökkenés, sükettség	Vertigo, füldugulás, kellemetlen érzés a fülben	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Szívelégtelenség, akut myocardialis infarctus, pericardialis effusio, pitvarfibrillatio, angina pectoris, kamrafibrillatio, tachycardia, palpitatio	
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia, mélyvénás thrombosis, hypertonia	Arteria iliaca thrombosis, hypovolaemiás sokk, végtagi artériás thrombosis, kipirulás, medencevéna thrombosis, thrombophlebitis, phlebitis, felületes phlebitis, orthostaticus hypotonia, haematoma, hyperaemia, hóhullám	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Dyspnoe, epistaxis, csuklás, köhögés	Tüdőembólia, légúti haemorrhagia, terhelési dyspnoe, pharyngolaryngealis fájdalom, rhinorrhoea, pharyngealis erythema, allergiás rhinitis, dysphonia, produktív köhögés, orrdugulás	Interstitialis tüdőbetegség

Szervrendszer ^a	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka / nagyon ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea, hányás, hányinger, obstipatio	Gastrointestinalis vérzés, stomatitis, gastrointestinális gyulladás, flatulencia, hasi fájdalom, dysphagia, hasi diszkomfort, dyspepsia, szájszárazság	Gastrointestinalis perforatio, oesophagitis, gastrointestinális fertőzés, ileus, gastrointestinális obstructio, ascites, ajaködéma, oesophagealis spasmus, gyomorfekély, gastroesophagealis reflux betegség, reflux gastritis, retroperitonealis fibrosis, gastrointestinális betegség, anális haemorrhagia, haemorrhoidok, nyálmirigy rendellenesség, cheilitis, aerophagia, eructatio, glossodynia, orális fájdalom, törékeny fogak	Akut Pancreatitis, terminális ileitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Hyperbilirubinaemia, emelkedett alanin-aminotranszferáz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz	kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz	Akut májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Palmo-plantaris erythrodysesthesia szindróma, bőrkiütések, bőr hyperpigmentációja, száraz bőr, pruritus, alopecia	Exfoliatív kiütés, bőr exfoliatio, necrolyticus erythema migrans, vérhólyag, allergiás dermatitis, bőrreakció, dermatitis acneiformis, erythema, véraláfutások kialakulására való fokozott hajlam, purpura, hyperhydrosis, éjszakai verejtékezés, körömatrophia, pigmentációs zavar, a bőr elszíneződése, hypertrichosis	Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, fényérzékenységi reakció, körömrendellenesség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei		Musculoskeletális fájdalom	Izomspasmus, arthralgia, végtagfájdalom, hátfájdalom, nyakfájdalom, csontfájdalom, duzzadt ízületek, kellemetlen érzés a végtagokban, izomfeszülés, izomgyengeség	Rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Veseelégtelenség, a kreatininszint megemelkedése a vérben, csökkent glomeruláris filtrációs ráta, az ureaszint megemelkedése a vérben	Toxicus nephropathia, oligouria, haematuria, vesekárosodás, pollakisuria, emelkedett kreatininszint a vérben, csökkent kreatininszint a vérben	

Szervrendszer ^a	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka / nagyon ritka
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Erectilis dysfunctio, emlőérzékenység, emlőbimbó fájdalom	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság, asthenia	Nyálkahártyagyulladás, láz, testtömeg csökkenése, perifériás oedema, hidegrázás	Többszervi elégtelenség, csökkent teljesítmény status, fájdalom, oedema, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, generalizált oedema, arcoedema, lokális duzzanat, lokális oedema, testtömeg-gyarapodás, korai jóllakottság, fázás, az injekció helyén fellépő reakció, rosszullét	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Contusio, gyógyszerelési hiba	

^a A „Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei” szervrendszeri kategóriába tartozó mellékhatások átsorolásra kerültek az adott célszervhez kapcsolódó, klinikailag megfelelő szervrendszeri kategóriákba.

A klinikailag hasonlóknak tekintett, különböző preferált MedDRA kifejezések egy kifejezésként kerültek összevonásra.

^b többek között cornea epithelium defektus, a cornea eróziója, a cornea sérülése, cornea opacitás, a cornea perforációja, keratitis, keratitis punctata, keratitis ulcerativa, limbális őssejt-deficiencia, látásélesség csökkenés, látáskárosodás, homályos látás.

Egyéb klinikai vizsgálatok a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-val

Bár a ciszplatinnal kombinációban adott Teysunoval Japánban elvégzett klinikai vizsgálatok során ettől a sémától eltérő dózisokat és adagolási sémákat alkalmaztak, az ezen vizsgálatok alapján meghatározott biztonságossági profil hasonló volt. A leggyakoribb toxicitások haematologiai és gastrointestinalis jellegűek voltak, valamint a fáradtság és az étvágytalanság.

A forgalomba hozatal utáni surveillance során szerzett tapasztalatok gyomorrákos betegek esetében

Az előrehaladott gyomorrákban szenvedő, Teysuno-val kezelt 4177 beteg bevonásával, Japánban végzett, forgalomba hozatal utáni biztonságossági surveillance vizsgálatokban a Teysuno biztonságossági profilja általában hasonló volt ahhoz, mint amit ezzel a kezelési sémával, valamint a japán regisztrációs vizsgálatok során megfigyeltek (vagyis a fő toxicitás a leukocytopenia, az étvágytalanság és a hányinger/hányás volt).

A Teysuno biztonságossága olyan áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő betegek esetén, akiknél kéz-láb-szindróma vagy kardiovaszkuláris toxicitás miatt nem lehetséges a kezelést más fluoropirimidinnel folytatni.

Egy 200, különböző szolid daganatban szenvedő beteg bevonásával végzett kohorsz-vizsgálaton belül egy 53 áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő betegből álló alcsoportban ezen áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő betegek többsége (92%), akiknél kardiotoxicitás alakult ki kapecitabin- vagy 5-FU-alapú kemoterápia során, biztonságosan átválthatott S-1-re, és folytathatta a kezelést; közülük 8% esetében tapasztalták kardiotoxicitás (1. fokozat) kiújulását. Egyéb nemkívánatos események az S-1 kezelés során ebben az alcsoportban 3-4. fokozatú hematológiai toxicitás volt a betegek 8%-ában és 2-4. fokozatú nem hematológiai mellékhatások voltak a betegek 36%-ában (neuropathia 15%, fertőzés 7%, tromboembóliás esemény 6%, hasmenés 4%, hányinger 2%, kéz-láb-szindróma 2%). **Egy retrospektív kohorszvizsgálatban, melyben a holland végbél- és vastagbélrák-regiszterben (PLCRC) szereplő 47, áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő beteg S-1-re váltott kapecitabin-indukálta kéz-láb-szindróma (n=36) vagy kardiotoxicitás (n=10) miatt, a kéz-láb-szindróma súlyossága csökkent vagy teljesen megszűnt az S-1-kezelés során, és nem számoltak be a kardiotoxicitás megismétlődéséről azon 10 beteg közül, akik kardiális nemkívánatos események miatt váltottak S-1-re.**

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Ocularis toxicitás

A kezeléssel összefüggő ocularis toxicitásokra vonatkozó kifejezések a következők szerint kerültek összevonásra. Az egyetlen 3-as vagy magasabb súlyossági fokú mellékhatás a csökkent látásélesség volt.

- A látászavar magába foglalja a következő mellékhatásokat: homályos látás, diplopia, photopsia, csökkent látásélesség és vakság;
- A lacrimatio rendellenességei magukba foglalják a következő mellékhatásokat: fokozott könnyezés, szemszárazság és szerzett dacryostenosis;
- A szembetegségek magukba foglalják a következő mellékhatásokat: szemviszketés, ocularis hyperaemia, szemirritáció, szemrendellenesség és idegentest érzése a szemben.

Neuropathia

Ciszplatinnal kombinált Teysuno-val kezelt betegeknél centralis és perifériás neuropathiáról számoltak be. A perifériás neuropathia kifejezés a következő jelentett mellékhatásokat foglalja magába: perifériás szenzoros neuropathia, paraesthesia, hypaesthesia, perifériás neuropathia, polyneuropathia, neurotoxicitás és dysaesthesia.

Különleges betegcsoportok

Idősek (lásd 4.2 pont)

A FLAGS vizsgálatban a biztonságosság 71 fős, 70 éves és idősebb (idősek), valamint 450 fős, 70 év alatti, ciszplatinnal kombinált Teysuno-val kezelt betegcsoportok közötti összehasonlítása azt mutatta, hogy a 3-as súlyossági fokú vagy súlyosabb mellékhatások incidenciája (62% vs. 52%), az összes súlyos mellékhatás incidenciája (30% vs. 19%), valamint a mind a Teysuno, mind a ciszplatinnal mellékhatás miatti idő előtti leállításának incidenciája (21% vs. 12%) magasabbnak adódott a 70 éves és idősebb betegek körében. A populáció farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az 5-FU-expozíció szintén növekedési tendenciát mutat az életkorral, de a növekedés mértéke az egyéni variabilitás tartományán belül volt. Ezek az életkorral járó változások a kreatinin-clearance alapján mért vesefunkció változásaival voltak összefüggésben (lásd 5.2 pont).

Nem

A FLAGS vizsgálatban nem volt klinikailag releváns eltérés a biztonságosság tekintetében a férfiak (N=382) és a nők (N=139) között.

Vesekárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 5.2 pont)

A FLAGS vizsgálatban ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-val kezelt betegek közül a vizsgálat megkezdésekor enyhe vesekárosodásban (CrCl 51–80 ml/perc) szenvedő 218 beteg és a kiinduláskor normál veseműködésű (CrCl >80 ml/min) 297 beteg összehasonlítása azt mutatta, hogy nincs klinikailag jelentős különbség a biztonságosságban az enyhe vesekárosodásban szenvedő és a normál veseműködésű betegek között.

Egy vesekárosodásban szenvedő betegek bevonásával elvégzett vizsgálatban a leggyakrabban megfigyelt mellékhatás minden ciklusban és minden csoportban a hasmenés (57,6%), a hányinger (42,4%), a hányás (36,4%), a fáradtság (33,3%) és az anaemia (24,2%) volt. Ebben a vizsgálatban 7, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő beteget kezeltek 20 mg/m² Teysuno-val naponta kétszer, míg 7, súlyos vesekárosodásban szenvedő beteg részesült napi egyszeri 20 mg/m² Teysuno kezelésben. Az 1. ciklusban a mérsékelt, illetve a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem figyeltek meg dóziskorlátozó toxicitást. A vérképzőszervi és nyirokrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága a mérsékelt, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek körében, minden ciklusban, 28,6%, illetve 44,4% volt. A súlyos vesekárosodásban szenvedő csoportban egy betegnél a 11. ciklusban jelentkező mellékhatás (2-es súlyossági fokú hasmenés) miatt a 12. ciklusban 13,2 mg/m²-re csökkentették az adagot.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek körében nem végeztek vizsgálatokat a Teysuno önmagában vagy ciszplatinnal kombinációban történő adásával kapcsolatban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Teysuno-ból bevett legmagasabb egyszeri dózis 1440 mg volt; ennél a betegnél leukopenia alakult ki (3-as súlyossági fokú). A jelentett akut túlادagolás hányingerben, hányásban, hasmenésben, mucositisben, gastrointestinalis irritációban, vérzésben, csontvelő depresszióban és légzési elégtelenségben manifesztálódott. A túlادagolás orvosi kezelésének magába kell foglalnia a szokásos terápiás és támogató orvosi beavatkozásokat, melyek célja a fennálló klinikai manifesztációk korrekciója és azok lehetséges szövődményeinek megelőzése.

Túlادagolás esetére nem áll rendelkezésre ismert antidotum.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, antimetabolitok, ATC-kód: L01BC53.

Hatásmechanizmus

A Teysuno orális fluoropirimidin típusú rákellenes gyógyszer. Három hatóanyag, a tegafur (amely felszívódása után átalakul az 5-FU rákellenes hatóanyaggá), a gimeracil (egy dihidropirimidin-dehidrogenáz- CDPD] inhibitor az 5-FU szerkezetben történő lebomlásának megakadályozására), valamint az oteracil (egy orotát-foszforibozil-transzferáz-] OPRT) inhibitor, amely csökkenti az 5-FU aktivitását a normál gastrointestinalis nyálkahártyában] fix dózisú kombinációja. A tegafur, a gimeracil és az oteracil kombinációját 1:0,4:1 moláris arányra állították be, az 5-FU-expozíció – és ezzel a tumorelles aktivitás – fenntartására, ugyanakkor az önmagában alkalmazott 5-FU-ral járó toxicitás csökkentésére optimalizálva.

A tegafur az 5-FU jó orális biohasznosulású prodrugja. Orális alkalmazást követően a tegafur *in vivo* fokozatosan átalakul 5-FU-vá, főként a májban található CYP2A6 enzimen keresztül. Az 5-FU-t a májenzim DPD-vé metabolizálja. Az 5-FU a sejteken belül foszforilációval aktiválódik aktív metabolitjává, 5-fluoro-deoxiuridin-monofoszfáttá (FdUMP). A FdUMP és a redukált folát timidilát-szintázhoz kötődik, egy hármas komplex képződését eredményezve, amely gátolja a DNS-szintézist. Ezenkívül az 5-fluorouridín-trifoszfát (FUTP) beépül az RNS-be, az RNS rendellenes működését okozva.

A gimeracil az 5-FU elsődleges metabolizáló enzime, a DPD reverzibilis és szelektív gátlásával akadályozza az 5-FU metabolizmusát, így a tegafur kisebb dózisának alkalmazásával magasabb 5-FU plazmakoncentráció érhető el.

Állatokkal végzett vizsgálatokban orális alkalmazást követően az oteracil nagy koncentrációkban eloszlott a normál gastrointestinalis tractus szöveteiben, ugyanakkor lényegesen alacsonyabb koncentrációban mutatták ki a vérben és a tumorszövetben.

Farmakodinámiás hatások

Egy dózis eszkalációs vizsgálatban, melynek során a Teysuno-ban található 5-FU és a tegafur + gimeracil (oteracil nélkül) tolerálhatóságát hasonlították össze, a 25 mg/m²-es dózisszintet nem lehetett elérni a tegafur+gimeracil-karon, dóziskorlátozó toxicitások (3-as súlyossági fokú hasmenés 2 betegnél, valamint a szív és a légzés leállása 1 betegnél) fellépése miatt. Az 5-FU farmakokinetikai profilja oteracil jelenlétében és hiányában is hasonló volt.

Az 5-FU átlagos maximális plazmakoncentráció (C_{max}) és koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékei körülbelül 3-szor magasabbak voltak a Teysuno alkalmazása, mint a tegafur önmagában történt alkalmazása után, annak ellenére, hogy a Teysuno adagja (50 mg tegafur) 16-szor alacsonyabb volt az önmagában adott tegafurhoz (800 mg) képest, és ez a DPD gimeracil általi gátlásának tulajdonítható. A plazmában 4 óra elteltével figyelték meg a maximális uracilkoncentrációt, ami az adagolás után körülbelül 48 órán belül tért vissza a kiindulási szintre, jelezve, hogy a gimeracil reverzibilisen gátolja a DPD-t.

A Teysuno szív repolarizációjára gyakorolt hatásának vizsgálata, amelyet előrehaladott rákban szenvedő betegek bevonásával végeztek, eleget tett a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (International Conference on Harmonisation – ICH) negatív vizsgálatra vonatkozó definíciójának. Nem találtak következetes összefüggést az abszolút QTcF-intervallum értékek vagy a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás és a Teysuno összetevőinek maximális plazmakoncentrációja

között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A jelenlegi adagolási sémát egy I. fázisú vizsgálat alapján állapították meg, a Teysuno és a ciszplatin 30 mg/m² és 60 mg/m²-es (a megfigyelt dóziskorlátozó mellékhatások: fáradékonyság, hasmenés és dehidráció); 25 mg/m² és 60 mg/m²-es; valamint 25 mg/m² és 75 mg/m² adagjaival kezelt kohorszok értékelésével. A ciszplatin dózisát nem emelték 75 mg/m² fölé, annak ellenére, hogy az utolsó kohorszban nem volt dóziskorlátozó toxicitás.

A III. fázisú FLAGS–vizsgálatban nem volt nyilvánvaló összefüggés az 5-FU 1. ciklus alatti AUC-értéke (Teysono/ciszplatin kar) és koncentrációja (5-FU/ciszplatin kar), valamint a teljes túlélés (overall survival/OS) vagy a progressziómentes túlélés (progression-free survival/PFS) mint hatásossági mutató között.

A Teysuno összetevőinek és metabolitjainak farmakokinetikai tulajdonságait rákos megbetegedésben szenvedő, károsodott, illetve normál veseműködésű betegek körében végzett fázis I. vizsgálat keretében hasonlították össze. A vizsgálat során a tumor-ellenes aktivitást a legjobb teljes tumorválasz alapján mérték. A betegek legtöbbször (70,4%) a stabil betegség volt a legjobb válasz (a vizsgálóorvos RECIST kritérium szerint történő értékelése alapján) és a betegek 29,6%-ánál progresszív betegség volt a legjobb teljes válasz. A kezelés első ciklusa során nem figyeltek meg dóziskorlátozó mellékhatást.

Előrehaladott gyomorrák

Egy multicentrikus, multinacionális (kivéve Ázsia), randomizált, kontrollos, nyílt elrendezésű III. fázisú klinikai vizsgálat (FLAGS) alátámasztja a Teysuno ciszplatinnal kombinációban történő alkalmazását előrehaladott gyomorrákban szenvedő betegek kezelésére. Ebben a vizsgálatban 521 beteget randomizáltak Teysuno-val (21 napon át 25 mg/m² orálisan naponta kétszer, amelyet 7 napos szünet követ) és ciszplatinnal (75 mg/m² intravénás infúzió formájában 4 hetente egyszer) végzett kezelésre, és 508 beteget randomizáltak 5-FU-val (1000 mg/m²/24 óra folyamatos intravénás infúzió formájában az 1-5. napon, 4 hetente ismételve) és ciszplatinnal (100 mg/m² intravénás infúzió formájában az 1. napon, majd 4 hetente ismételve) végzett kezelésre. A betegek jellemzői a 10. táblázatban vannak megadva.

10. táblázat: A betegek demográfiai és kiindulási jellemzői a FLAGS vizsgálatban

	Teysuno + ciszplatin 75 mg/m² (N = 521)	5-FU + ciszplatin 100 mg/m² (N = 508)
Nem, n (%)		
Férfi	382 (73)	347 (68)
Nő	139 (27)	161 (32)
Életkor, évben		
medián (tartomány)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rassz, n (%)		
fehérbőrű		
fekete vagy afro-amerikai	447 (86)	438 (86)
ázsiai	5 (1,0)	7 (1,4)
amerikai indiai vagy született	4 (0,8)	4 (0,8)
alaszakai	4 (0,8)	6 (1,2)
egyéb	61 (12)	53 (10)
ECOG performance status, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
A primer laesio lokalizációja, n (%)		
gyomor	438 (84)	417 (82)
gastro-oesophagealis junctio	82 (16)	88 (17)
mindkettő	1 (0,2)	3 (0,6)

Metastaticus betegség, n (%)	497 (95)	488 (96)
metastasis legalább két helyen	340 (65)	327 (64)

A teljes túlélés, mint elsődleges végpont vonatkozásában a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott Teysuno nem volt rosszabb a ciszplatinnal kombinációban adott 5-FU-hoz képest (lásd 11. táblázat). Az elsődleges elemzés időpontjában a teljes túlélésre vonatkozó követés időtartamának mediánja a teljes analízis csoportban 18,3 hónap volt.

11. táblázat: Teljes túlélés és progressziómentes túlélés a FLAGS-vizsgálatban

Végpont populáció	Teysono + ciszplatín		5-FU + ciszplatín		Kockázati arány [95%-os CI]
	N	Medián [95%-os CI], hónapban	N	Medián [95%-os CI], hónapban	
Teljes túlélés					
kezelésbe bevont (intent-to-treat)	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
teljes elemzési csoport (full analysis set)	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Progressziómentes túlélés					
teljes elemzési csoport (full analysis set)	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

CI = konfidenciaintervallum, Full analysis set (teljes elemzési csoport) = az összes randomizált, kezelt beteg a besorolás szerint elemezve (elsődleges elemzési populáció)

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Teysuno vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyomor adenocarcinómájában szenvedő gyermekpopuláció valamennyi alcsoportjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Áttétes végbél- és vastagbélrák a Teysuno-ra való áttérés után, amikor nem lehetséges a kezelés folytatása másik fluorpirimidinnel kéz-láb-szindróma vagy kardiovaszkuláris toxicitás miatt.

Egy 200 olyan beteg részvételével végzett európai kohorszvizsgálatban, amelyben a betegeket kardiotoxicitás miatt 5-FU vagy capecitabin alapú terápiáról állították át Teysuno-alapú terápiára, létezik egy metasztatikus vastag- és végbélrákban szenvedő betegekből álló alcsoport (n=53). Ebben az alcsoportban a betegek többsége (92%) biztonságosan át tudott váltani Teysuno-ra, és folytatni tudta a kezelést a kezelési kombinációktól függetlenül; e betegek 8%-ánál tért vissza a kardiotoxicitás (1. fokozatú minden esetben). Ezzel a váltással a betegek 100%-a be tudta fejezni a tervezett kemoterápiát. A metasztatikus betegségben szenvedő végbél- és vastagbélrákos betegeknél a teljes túlélés mediánja 26 hónap (95%-os CI: 22–31), az 5 éves túlélési arány pedig 12% volt.

Egy retrospektív kohorszvizsgálatban, melyben a holland vastagbélrák-regiszterben (PLCRC) szereplő 47 áttétes végbél- és vastagbélrákos beteg S-1-re váltott capecitabin-indukálta kéz-láb-szindróma (n=36) vagy kardiotoxicitás (n=10) miatt, a capecitabin-kezelés megkezdésétől a betegség első dokumentált progressziójáig eltelt idő mediánja az S-1 kezelés megkezdése után 414 nap volt (95%-os CI: 332–568 nap).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egy- és többdózisú farmakokinetikáját (PK) három vizsgálatban értékelték. Tizenhét további PK vizsgálatot végeztek a releváns adagolási séma monoterápiában történő alkalmazásával. Az összes vizsgálatot rákos betegek bevonásával végezték.

Felszívódás

Emberben a Teysuno 50 mg-os (a tegafur tartalomban kifejezve) egyszeri dózisének beadását követően (1,56–2,10 m² testfelületű típusos beteg esetében körülbelül 30 mg/m²; N=14), a Teysuno T_{max}-értéke a tegafur esetében 0,5 óra, a gimeracil esetében 1,0 óra, az oteracil esetében pedig 2,0 óra volt, az átlag ± szórás (SD) AUC_{0-inf} és C_{max} érték a tegafur esetében 14 595 ± 4340 ng×h/ml, illetve 1762 ± 279 ng/ml, a gimeracil esetében 1884 ± 640 ng×h/ml, illetve 452 ± 102 ng/ml, az oteracil esetében pedig 556 ± 281 ng×h/ml, illetve 112 ± 52 ng/ml volt. Az 5-FU medián T_{max}-értéke 2,0 óra volt, az átlagos AUC_{0-inf} 842 ± 252 ng×h/ml, a C_{max} 174 ± 58 ng/ml. A tegafur, a gimeracil, az oteracil és az 5-FU szintje az adag beadása után 10 órán át volt mérhető. A tegafur, a gimeracil és az oteracil esetén 30 mg/m²-es adagok beadása után a dinamikus egyensúlyi állapot legkésőbb a 8. napra kialakul.

Több dózis beadása után (30 mg/m², a tegafur tartalomban kifejezve, naponta kétszer, 14 napon át; N = 10) a T_{max} a tegafur esetében 0,8, a gimeracil esetében 1,0, az oteracil esetében pedig 2,0 óra volt, a vonatkozó átlag ± SD AUC_(0-12h) és C_{max} a tegafur esetében 19 967 ± 6027 ng×h/ml, illetve 2970 ± 852 ng/ml, a gimeracil esetében 1483 ± 527 ng×h/ml, illetve 305 ± 116 ng/ml, az oteracil esetében pedig 692 ± 529 ng×h/ml, illetve 122 ± 82 ng/ml volt. Az 5-FU medián T_{max}-értéke 2,0 óra volt, az átlagos AUC_(0-12h) 870 ± 405 ng×h/ml, a C_{max} 165 ± 62 ng/ml.

A Teysuno étkezés utáni beadása az éhgyomorra történő alkalmazáshoz képest körülbelül 71%-ra csökkent AUC_{0-inf} értéket eredményezett az oteracil, és körülbelül 25%-ra csökkent értéket a gimeracil esetében. Protonpumpa-gátló (proton pump inhibitor – PPI) együttes alkalmazása csökkentette az étkezés oteracil farmakokinetikai profiljára gyakorolt hatást, de nem eléggé ahhoz, hogy teljes mértékben kiküszöbölje az étkezés hatását. Az 5-FU esetében étkezés után 15%-os csökkenés következett be az AUC_{0-inf} értékben az éhgyomri állapothoz képest, a tegafur-expozíciót pedig nem befolyásolta az étkezés (az étkezés hatásának hiányát bizonyítva ezzel).

Az 5-FU esetében az átlagos AUC_{0-inf} és C_{max} körülbelül 3-szor nagyobb volt a Teysuno (a tegafur tartalomban kifejezve 50 mg), mint a tegafur önmagában történő beadása után (800 mg), míg az 5-FU metabolit α-fluoro-β-alanin (FBAL) esetében az értékek körülbelül 15–20-szor alacsonyabbak voltak a Teysuno, mint tegafur beadása után.

A Teysuno oteracil összetevője nem befolyásolta az 5-FU, a tegafur, a gimeracil, a FBAL vagy az uracil farmakokinetikai profilját. A gimeracil összetevő nem befolyásolta a tegafur farmakokinetikai profilját.

Eloszlás

Az oteracilnak 8,4%-a, a gimeracilnak 32,2%-a, a tegafurnak pedig 52,3%-a kötődik fehérjéhez. Humán szérumban a proteinkötés a 0,1–1,0 µg/ml tartományban az oteracil, a gimeracil és az 5-FU esetén, illetve a 1,2–11,8 µg/ml tartományban a tegafur esetén nem volt koncentrációfüggő.

A Teysuno radioaktív anyaggal jelölt összetevőinek eloszlására vonatkozóan nincsenek klinikai adatok. Bár a Teysuno intravénás alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok, az eloszlási térfogat azonban a látszólagos eloszlási térfogattól és a vizelettel történő kiválasztás adataiból becsülve nagyjából 16 l/m²-re tehető a tegafur, 17 l/m²-re a gimeracil, és 23 l/m²-re az oteracil esetében.

Biotranszformáció

A tegafur esetében a fő metabolikus út a máj CYP2A6 enzimén keresztül 5-FU-lá történő átalakulás,

míg a gimeracil stabil volt humán májhomogenizátumban (S9 frakció) adenozin-3'-foszfát-5'-foszfoszulfát lítium sóval (PAPS; a szulfotranszferáz egyik kofaktora) vagy nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfáttal (NADPH). *In vitro* vizsgálatok eredményei alapján az oteracil egy része a gyomorváladékban nem enzimatis úton lebomlik 5-azauracillá (5-AZU), majd az emésztőcsatornában átalakul cianursavvá (CA). Az 5-AZU és a CA nem gátolja az OPRT enzimaktivitását. Az alacsony permeabilitása miatt az oteracilból csak kis mennyiség metabolizálódik a májban.

Humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálat eredményei szerint sem a tegafur, sem a gimeracil, sem az oteracil nem mutatott releváns gátló hatásokat a vizsgált citokróm P450 izoenzimek (vagyis a CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A4) aktivitására.

Humán primer hepatocytá-tenyészetekkel végzett *in vitro* vizsgálat azt mutatta, hogy a tegafur (0,7–70 μM), a gimeracil (0,2–25 μM) és az oteracil (0,04–4 μM) egyáltalán nem, vagy csak kismértékű indukáló hatást fejtett ki a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4/5 enzimek metabolikus aktivitására.

Klinikai vizsgálatokban a plazma uracilkoncentrációját alkalmazva a DPD-aktivitás meghatározására, nem volt számottevő változás a plazma uracilkoncentrációjában 800 mg tegafur egyszeri dózisának alkalmazása után, míg a plazma uracilkoncentrációja kifejezetten emelkedett a Teysuno 50 mg-os egyszeri adagjának beadása után (a DPD gimeracil általi gátlását tükrözve). Emberben a Teysuno egydózisú (50 mg) és többsdózisú (30 mg/m² naponta kétszer) alkalmazása után egyaránt a DPD gátlását tükröző maximális uracilkoncentrációkat figyelték meg az adag beadása után körülbelül 4 órával. Hasonló gátlás volt megfigyelhető egy és több adag beadása után. Az uracil plazmakoncentrációja az adag beadását követően körülbelül 48 óra elteltével tért vissza a kiindulási szintre, a DPD gimeracil általi gátlásának reverzibilitását jelezve.

Elimináció

Emberben (az 5-FU „prodrug-ját”, tegafurt tartalmazó) Teysuno alkalmazását követően az 5-FU megfigyelt látszólagos terminális eliminációs felezési ideje ($T_{1/2}$) hosszabb (körülbelül 1,6-1,9 óra) volt, mint amiről korábban, az 5-FU intravénás alkalmazását követően beszámoltak (10-20 perc). A Teysuno egyszeri adagja után a $T_{1/2}$ értékek a tegafur esetében 6,7-11,3 óra, gimeracil esetében 3,1–4,1 óra, oteracil esetében pedig 1,8-9,5 óra között változtak.

A Teysuno egyszeri adagja után a beadott tegafurnak körülbelül 3,8–4,2%-a, a beadott gimeracilnak 65–72%-a, a beadott oteracilnak pedig 3,5–3,9%-a választódott ki változatlan formában a vizelettel. A metabolitok közül a beadott tegafurnak 9,5–9,7%-a választódott ki a vizelettel 5-FU formájában, és körülbelül 70–77%-a FBAL formájában, ami a beadott Teysuno-dózis körülbelül 83–91%-át teszi ki (össz-tegafur + 5-FU + FBAL). A gimeracil nem befolyásolta a tegafur, a FBAL és az 5-FU renális clearance-ét Teysuno beadása után a tegafur önmagában történt alkalmazása után megfigyelhető clearance-hez képest.

Linearitás/non-linearitás

Egy japán fázis I. vizsgálatban, amelyben 5 dóziscsoportot alkalmaztak 25-200 mg/szervezet adagokkal, dózisarányos növekedés volt tapasztalható a tegafur-, a gimeracil- és az oteracil-expozícióban. Az 5-FU-expozícióban bekövetkezett növekedés azonban tendenciózusan nagyobb volt a tegafur-dózis növeléséhez képest arányos mértéknél.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

A Teysuno összetevőinek és metabolitjainak populációs farmakokinetikai elemzése során értékelték a különböző tényezők, köztük a nem, az életkor, az étkezés, az etnikai hovatartozás (fehér vs. ázsiai), a vesefunkció és a májfunkció hatását 315 beteg esetében. A vesefunkció – amelyet a kreatinin-clearance tükröz – volt az elsődleges tényező, amely a gimeracil és az 5-FU expozícióját befolyásolta. A vesefunkció romlásával az 5-FU egyensúlyi expozíciója növekedett. Ez az elemzés azt is bizonyította, hogy az életkor előrehaladtával a Teysuno farmakokinetikájában megfigyelt változások

tendenciája összefüggésben volt a kreatinin-clearance alapján mért vesefunkció változásával.

Vesekárosodás

A Teysuno-monoterápia egyik fázis I. vizsgálatában, melynek során az összetevők és metabolitok farmakokinetikáját normál és károsodott veseműködésű betegek esetében vizsgálták, azoknál az enyhe vesekárosodásban (CrCl 51–80 ml/perc) szenvedő betegeknél, akik ugyanazt a 30 mg/m²-es dózist kapták monoterápiában naponta kétszer (a monoterápia esetén maximálisan tolerálható dózis), mint a normál veseműködésű CrCl >80 ml/perc) betegek, az 5-FU átlagos AUC_{0-inf} értéke emelkedett a normál betegekhez képest. Azok a közepesen súlyos vesekárosodásban (CrCl 30–50 ml/min) szenvedő betegek, akik csökkentett, 20 mg/m²-es dózist kaptak naponta kétszer, nem mutatottak szignifikáns növekedést a 5-FU átlagos AUC_{0-inf} értékében a normál veseműködésű csoporthoz képest. Ebben a vizsgálatban az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az 5-FU-expozíció emelkedése a populációs farmakokinetikai elemzés szimulációjának eredményeivel együtt arra utal, hogy a Teysuno naponta kétszer alkalmazott 25 mg/m²-es adagjával ugyanolyan 5-FU plazmakoncentrációk érhetők el, mint a monoterápiában naponta kétszer 30 mg/m²-es adagot kapó normál veseműködésű betegeknél, vagy a naponta kétszer 20 mg/m²-os adagot kapó, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A súlyos vesekárosodásban (CrCl < 30 ml/perc) szenvedő csoport számára napi egyszer 20 mg/m² csökkentett dózisu Teysuno alkalmazását követően az 5-FU egyszeri dózissra vonatkozó AUC_{0-inf} és többszöri dózissra vonatkozó AUC_{0-τ} értéke körülbelül kétszerese volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő csoportban, mint a napi kétszer 30 mg/m²-es adagot kapó normál veseműködésű csoportban. Ennek alapján hasonló napi 5-FU expozíció várható a két csoportban, mivel a súlyos vesekárosodásban szenvedő csoport esetén az expozíció a Teysuno napi egyszeri alkalmazása alapján jön létre, míg a normál veseműködésű csoportban a Teysuno napi kétszeri alkalmazása alapján. Meg kell azonban jegyezni, hogy a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek körében az 5-FU expozíció az ilyen betegeknél a veseműködésben tapasztalható fluktuáció miatt változó és kiszámíthatatlanul magasabb lehet.

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a normál májműködésű betegekhez képest nem voltak jelentős különbségek az 5-FU, a tegafur, a gimeracil vagy a oteracil AUC-értékeiben naponta kétszer 30 mg/m² Teysuno egy- vagy több dózisének alkalmazása után. Egyszeri dózis beadása után a súlyos májkárosodásban szenvedő csoportban statisztikailag szignifikáns csökkenés következett be az 5-FU és a gimeracil C_{max} értékében a normál csoporthoz képest, de ezt a különbséget több dózis alkalmazása után nem figyelték meg.

Etnikai különbségek

Egy I. fázisú vizsgálat során értékelték a Teysuno-monoterápia farmakokinetikáját ázsiai (kínai/maláj) és fehér (USA) betegek esetében. Az ázsiai betegek alacsonyabb CYP2A6 aktivitásával összhangban, az ázsiai csoportban magasabb volt a tegafur AUC₀₋₁₂ értéke, és hosszabb volt T_{1/2} értéke a fehér csoporthoz képest. A gimeracil és az uracil AUC₀₋₁₂ értékek hasonlóak voltak a két csoportban, ami arra utal, hogy a DPD gátlása hasonló volt az ázsiai és a fehér csoportok esetében. Az 5-FU-expozícióban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között. Az ázsiai csoportban az oteracil AUC₀₋₁₂ körülbelül fele volt a fehér csoporténak, azonban ez a különbség a nagy egyéni variabilitás miatt nem volt statisztikailag szignifikáns.

Japán betegek bevonásával végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a CYP2A6*4 polimorfizmusa befolyásolja a Teysuno farmakokinetikáját. Bár a CYP2A6 variánsok a tegafur farmakokinetikai variabilitásával járnak, az 5-FU farmakokinetikai variabilitásának azonban a gimeracil AUC-értéke a fő meghatározója, amelyet a vesefunkció befolyásol. A III. fázisú (FLAGS) vizsgálatban a tegafur AUC-értéke szignifikánsan magasabb volt a CYP2A6*4 alléllal rendelkező betegeknél, az 5-FU AUC-értéke és a mellékhatások incidenciája tekintetében azonban nem figyeltek meg szignifikáns különbséget. Ezért az ázsiai és nyugati populációk CYP2A6 polimorfizmusában fennálló különbségek várhatóan nem kulcsfontosságú meghatározói a maximális tolerálható dózis (MTD) populációk közötti

különbségeinek. Teysunoval kezelt japán betegek CYP2A6*4/*4 genotípusára vonatkozóan rendelkezésre álló korlátozott adatok azonban az 5-FU-szintek szignifikáns mértékű csökkenésére utalnak ebben az alpopulációban. Erre az alpopulációra vonatkozóan nem adható dózissajánlás. Ez a CYP2A6*4 allél a fehér populációban ritka.

Gyermekek és serdülők

Nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a Teysuno-val gyermek betegek körében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok a gyorsan osztódó sejtpopulációkra citotoxikus hatást kifejtő (például anaemia), az immun- és emésztőrendszer funkciójának csökkenését, a spermatogenesis megzavarását, valamint a hím és nőstény reproduktív szervek atrófiáját okozó rákellenes gyógyszerek adásával tipikusan együtt járó elváltozásokat eredményeztek.

A Teysuno-val végzett kezelés a bőrre gyakorolt különböző hatásokat mutatott patkányban (a talppárnák és a farok keratosisa), valamint kutyában (börkeményedések és -erosiók). Ezenkívül ismételt adagolás után kutyákban a bőr hyperpigmentációját és corneahomályt, patkányokban pedig cataractát figyeltek meg. Ezek az elváltozások reverzibilisek voltak.

Nem figyelték meg, hogy a Teysuno befolyásolná a hím vagy nőstény patkányok termékenységet, ugyanakkor a készítmény a fogamzást követő bármely időpontban adva külső, visceralis és skeletalis magzati malformációk sorát eredményezte patkányban és nyúlban. Ezért klinikai dózisok mellett nagy a fejlődési toxicitás kockázata, elsősorban a tegafurnak (5-FU), kisebb mértékben pedig az oteracilnak tulajdoníthatóan.

A Teysuno sem patkányban, sem egérben nem volt karcinogén hatású. A Teysuno-t nem találták mutagén hatásúnak *in vitro* Ames-tesztben vizsgálva. A Teysuno *in vitro* kínai hörcsög tüdősejtekben klasztogén hatású, *in vivo* egér csontvelőben pedig gyengén klasztogén hatású volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin
Vörös vas-oxid (E172)
Titán-dioxid (E171)
Nátrium-lauril-szulfát
Talkum

Jelölőfesték

Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Indigókármin (E132)
Karnauba viasz
Fehérített sellak
Gliceril-monooleát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

42 db , 84 db vagy 126 db kapszulát tartalmazó dobozok, bennük 14 kapszula, átlátszatlan PCTFE/PVC/Al buborékcsomagolásokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A kapszulákhoz történő hozzányúlás után kezét kell mosni!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának a dátuma: 2011. március 14.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. november 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg tegafurt, 55,8 mg glimeracilt és 15,8 mg oteracilt (monokálium formájában) tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

93,6 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

Kapszula teste és feje átlátszatlan fehér, a fején szürke „TC442” felirattal. .

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Teysuno felnőttek esetében az alábbi indikációkra javallt:

- előrehaladott gyomorrák kezelésére, ciszplatinnal kombinációban (lásd 5.1 pont).
- olyan áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő betegek kezelésére monoterápiában, illetve oxaliplatinnal vagy irinotekánnal kombinálva, bevacicumabbal vagy anélkül, akiknél az adjuváns vagy metasztatikus szakaszban kialakult kéz-láb-szindróma vagy kardiovaszkuláris toxicitás miatt nem lehetséges a kezelést más fluoropirimidinnel folytatni.
-

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Teysuno-t csak a tumoros betegek antineoplasztikus gyógyszerekkel való kezelésében jártas szakorvos írhatja fel.

A betegeknek a járóbeteg-ellátás keretében hányás és hasmenés elleni készítményeket kell felírni.

A beteg testfelületét újra kell számolni, és a Teysuno dózisát ennek megfelelően módosítani kell, ha a beteg testtömege az előző testfelület-számításnál alkalmazott testtömeghez képest legalább 10%-kal nő vagy csökken, és a változás egyértelműen nem folyadékretencióval függ össze.

Adagolás

Előrehaladott gyomorrák esetén, ciszplatinnal kombinációban

A Teysuno ajánlott standard dózisa ciszplatinnal kombinációban adva napi 25 mg/m² (tegafur tartalommal kifejezve) naponta kétszer, reggel és este, 21 egymást követő napon, amit 7 nap szünet követ (1 kezelési ciklus). Ez a kezelési ciklus 4 hetente ismétlődik.

A standard és a csökkentett Teysuno és ciszplatin dózisokat az 1. táblázat, a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-dózisok testfelület (TF) alapján történő kiszámítását pedig a 2. táblázat adja meg.

Ebben a kezelési sémában a ciszplatin ajánlott dózisa 75 mg/m² intravénás infúzióban 4 hetente

egyszer adva. A ciszplatint 6 ciklus után le kell állítani, a Teysuno elhagyása nélkül. Ha a ciszplatint 6 ciklusnál korábban kerül leállításra, a Teysuno-kezelés önmagában folytatható, ha az újratekérésére vonatkozó feltételek teljesülnek.

A ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-val kezelt betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, és gyakran kell laboratóriumi vizsgálatokat végezni, beleértve a vérkép, a májfunkció, a vesefunkció és a szérum-elektrolitok vizsgálatát. A kezelést le kell állítani, amennyiben a betegség progrediál, vagy elviselhetetlen toxicitás figyelhető meg.

A kezelés előtti hyperhidratioval kapcsolatban lásd a ciszplatint alkalmazási előírását.

A Teysuno dózisa előrehaladott gyomorrák esetén

1. táblázat: A Teysuno és/vagy ciszplatint esetében megengedett standard dózis és dóziscsökkentések előrehaladott gyomorrák esetén

Gyógyszer	Standard dózis (mg/m ²)		1. dóziscsökkentés (mg/m ²)		2. dóziscsökkentés (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
és/vagy					
ciszplatint	75	→	60	→	45
^a Tegafur-tartalomban kifejezve					

A Teysuno dózisának kiszámítása előrehaladott gyomorrák esetén

2. táblázat: A standard és csökkentett dózisok kiszámítása testfelület alapján (m²) előrehaladott gyomorrák esetén

A Teysuno-dózisa	Dózisonként m g-ban (minden adagolásnál) ^a	Napi összdózis mg-ban ^a	A kapszulák száma az egyes adagok esetében (2 adag/nap)	
			15 mg-os kapszula ^a (barna/fehér)	20 mg-os kapszula ^a (fehér)
Standard dózis^a: 25 mg/m²				
Testfelület ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
Testfelület = 2,10–2,29 m ²	55	110	1	2
Testfelület = 1,90–2,09 m ²	50	100	2	1
Testfelület = 1,70–1,89 m ²	45	90	3	0
Testfelület = 1,50–1,69 m ²	40	80	0	2
Testfelület = 1,30–1,49 m ²	35	70	1	1
Testfelület ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Első dóziscsökkentés^a: 20 mg/m²-re				
Testfelület ≤ 2,13 m ²	45	90	3	0
Testfelület = 1,88–2,12 m ²	40	80	0	2
Testfelület = 1,63–1,87 m ²	35	70	1	1
Testfelület = 1,30–1,62 m ²	30	60	2	0
Testfelület ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Második dóziscsökkentés^a: 15 mg/m²-re				
Testfelület ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
Testfelület = 1,67–2,16 m ²	30	60	2	0
Testfelület = 1,30–1,66 m ²	20	40	0	1
Testfelület ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
A testfelületet két tizedesjegy pontossággal kell kiszámítani.				
^a Tegafur-tartalomban kifejezve.				

Olyan áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő betegek kezelésére monoterápiában, illetve oxaliplatinnal vagy irinotekánnal kombinálva, bevacizumabbal vagy anélkül, akiknél kéz-láb-szindróma vagy kardiovaszkuláris toxicitás alakult ki, ezért a kezelést nem lehetséges más fluoropirimidinnel folytatni.

A javasolt dózis áttétes végbél- és vastagbélrákban 30 mg/m² monoterápiában naponta kétszer az 1–14. napokon, majd egy hetes szünetet tartva (± 7,5 mg/ttkg bevacizumab az 1. napon). Kombinált terápia esetén (oxaliplatinnal vagy irinotekánnal) az 1–14. napokon 25 mg/m² naponta kétszer, majd egy hét szünet javasolt.

A Teysuno dózisa előrehaladott gyomorrák esetén

3.a táblázat: A Teysuno esetében megengedett standard dózis és dóziscsökkentések áttétes végbél- és vastagbélrák esetén

Gyógyszer	Standard dózis (mg/m ²)		1. dóziscsökkentés (mg/m ²)		2. dóziscsökkentés (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
^a Tegafur-tartalomban kifejezve.					

3.b táblázat: A standard és csökkentett dózisok kiszámítása Teysuno kombinált terápiában áttétes végbél- és vastagbélrák esetén

Gyógyszer	Standard dózis (mg/m ²)		1. dóziscsökkentés (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,e}
és/vagy			
oxaliplatin ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
irinotekán ^{c,d}	150-225 ^f	→	g
^a Tegafur-tartalomban kifejezve.			
^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72.			
^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885.			
^d Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscript Submitted 2021</i> .			
^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388.			
^f Míg az irinotekán legjobb dózisa nem ismert, Teysunóval kombinálva 150–225 mg/m ² tartományban alkalmazzák, a legrelevánsabb tapasztalat a 180–200 mg/m ² -es irinotekán-dózisokból származik.			
^g Nem lehet javaslatot tenni, a dózis csökkentése a kezdő dózistól függ			

A Teysuno-dózis kiszámítása áttétes végbél- és vastagbélrák esetén

4. táblázat: A standard és csökkentett dózisok kiszámítása testfelület alapján (m²) áttétes végbél- és vastagbélrák esetén

Teysuno-dózis	A dózis mg-ban (minden adagolásnál) ^a	Napi összdózis mg-ban ^a	A kapszulák száma az egyes dózisok esetében (2 dózis/nap)	
Standard dózis ^a : 30 mg/m ²			15 mg-os kapszula ^a	20 mg-os kapszula ^a

			(barna/fehér)	(fehér)
Testfelület $\geq 2,30 \text{ m}^2$	70	140	2	2
Testfelület = 2,10–2,29 m^2	65	130	3	1
Testfelület = 1,90–2,09 m^2	60	120	0	3
Testfelület = 1,70–1,89 m^2	55	110	1	2
Testfelület = 1,50–1,69 m^2	50	100	2	1
Testfelület = 1,30–1,49 m^2	40	80	0	2
Testfelület $\leq 1,29 \text{ m}^2$	35	70	1	1
Első dóziscsökkentés^a: 25 $\text{mg}/\text{m}^{2\#}$-re				
Testfelület $\geq 2,30 \text{ m}^2$	60	120	0	3
Testfelület = 2,10–2,29 m^2	55	110	1	2
Testfelület = 1,90–2,09 m^2	50	100	2	1
Testfelület = 1,70–1,89 m^2	45	90	3	0
Testfelület = 1,50–1,69 m^2	40	80	0	2
Testfelület = 1,30–1,49 m^2	35	70	1	1
Testfelület $\leq 1,29 \text{ m}^2$	30	60	2	0
Második dóziscsökkentés^a: 20 mg/m^2-re				
Testfelület $\geq 2,13 \text{ m}^2$	45	90	3	0
Testfelület = 1,88–2,12 m^2	40	80	0	2
Testfelület = 1,63–1,87 m^2	35	70	1	1
Testfelület = 1,30–1,62 m^2	30	60	2	0
Testfelület $\leq 1,29 \text{ m}^2$	20	40	0	1
A testfelületet két tizedesjegy pontossággal kell kiszámítani. ^a Tegafur-tartalomban kifejezve. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93 # 25 mg/m^2 a standard dózis oxaliplatinnal vagy irinotekánnal végzett kombinációs terápia esetén				

Módosítások a kezelés során

Általános

A Teysuno okozta toxicitást tüneti kezeléssel és/vagy a kezelés megszakításával, vagy a dózis csökkentésével kell kezelni. A Teysuno-t szedő betegeket tájékoztatni kell a kockázatokról, és arra kell utasítani őket, hogy közepesen súlyos vagy súlyos toxicitás fellépése esetén azonnal forduljanak orvosukhoz.

A toxicitás miatt kihagyott dózisok nem kerülnek pótlásra, és ha egy beteg az adag bevétele után hány, az adott adagot nem szabad pótolni.

Ha a Teysuno dózisa egyszer csökkentésre került, nem emelhető újra.

A Teysuno-dózis módosításának feltételei

A toxicitás miatti dózismódosításokat az 1., 3., 5. 6. és 7. táblázat szerint kell végezni. Toxicitás esetén mindkét gyógyszernél legfeljebb két egymást követő dóziscsökkentés végezhető, az 1. táblázatban foglaltak szerint előrehaladott gyomorrák és a 3. táblázatban foglaltak szerint áttétes végbél- és vastagbélrák esetén. Minden egyes dóziscsökkentés a dózis körülbelül 20–25%-os csökkenését eredményezi.

Előrehaladott gyomorrák esetén az egyes dózisszinteknél adandó Teysuno-kapszulák számának részleteit illetően lásd a 2. táblázatot.

Áttétes végbél- és vastagbélrák esetén az egyes dózisszinteknél adandó Teysuno-kapszulák számának részleteit illetően lásd a 4. táblázatot. A Teysuno-kezelés újrakezdésének minimumfeltételeit lásd a 8. táblázatban.

A ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno dózisének toxicitás miatti módosítása kétféleképpen

végezhető.

Egy 4 hetes kezelési ciklus folyamán

A Teysuno-t mindegyik ciklusnak csak az 1–21. napján szabad adni, vagyis a gyógyszer nem adható a ciklus 22–28. napján. A ciklus során azokat a kihagyott napokat, amikor toxicitás miatt nem adták a gyógyszert, nem szabad pótolni.

Amennyiben az elkülönítés lehetséges, a kezelési ciklus alatt mindegyik olyan gyógyszerrel vonatkozóan el kell végezni a dózismódosítást, amelyik vélhetően oki összefüggésben áll a toxicitással. Ha vélhetően mindkét gyógyszer okozza a toxicitást, vagy nem lehet közöttük különbséget tenni, akkor az ajánlott dóziscsökkentési rendjének megfelelően mindkettővel el kell végezni a dóziscsökkentést.

További kezelési ciklusok megkezdésekor

Ha akár a Teysuno, akár a ciszplatin esetén a kezelés elhalasztása indokolt, akkor mindkét gyógyszer adását el kell halasztani mindaddig, míg mindkét gyógyszer újraindításának feltételei nem teljesülnek, kivéve, ha az egyik gyógyszert végleg leállították.

A Teysuno dózisének módosítása általában mellékhatások miatt, kivéve a haematológiai és renalis toxicitást

5. táblázat: A Teysuno adagjának csökkentési rendje kezeléssel összefüggő toxicitások miatt általában, kivéve a haematológiai és renalis toxicitást

A toxicitás foka^a	A Teysuno dózisének módosításai 21 napos cikluson belül	A Teysuno dózisének módosítása a következő dózisra/ciklusra vonatkozóan
1-es súlyossági fok		
Bármilyen előfordulás	A kezelés folytatása változatlan dózisszint mellett	Nincs
2-es súlyossági fok^{b,c}		
Bármilyen előfordulás	A kezelés felfüggesztése a 0. vagy az 1. súlyossági fok eléréséig	Nincs
3-as vagy magasabb súlyossági fok^c		
Első előfordulás	A kezelés felfüggesztése a 0. vagy az 1. súlyossági fok eléréséig	Az előző dózisszintről 1 dózisszinttel csökkenteni
Második előfordulás	A kezelés felfüggesztése a 0. vagy az 1. súlyossági fok eléréséig	Az előző dózisszintről 1 dózisszinttel csökkenteni
Harmadik előfordulás	A kezelés leállítása	A kezelés leállítása
^a Az USA Nemzeti Rák Intézete (US National Cancer Institute) Rák Elleni Terápia Értékelő Programjának (Cancer Therapy Evaluation Program) Nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) (3.0-ás verzió) szerint. ^b 2. súlyossági fokú hányinger és/vagy hányás esetén a Teysuno felfüggesztése előtt optimalizálni kell az antiemetikus terápiát. ^c A kezelőorvos döntése alapján folytathatják a betegek a kezelést a dózis csökkentése vagy felfüggesztése nélkül, amennyiben olyan mellékhatásokban szenvednek, amelyek (tekintet nélkül a súlyossági fokra) nem valószínű, hogy súlyos vagy életveszélyessé válnának (például alopecia, változások a szexuális funkcióban és száraz bőr).		

Dózismódosítások renalis toxicitás esetén

A kreatinin-clearance-t (CrCl) minden ciklus esetén meg kell határozni az 1. napon, a kezelés

megkezdése előtt.

7. táblázat: A Teysuno- és ciszplatin-dózis módosítása a kezelési ciklus kezdetén meghatározott kreatinin-clearance értékeknek megfelelően

Kreatinin-clearance	A Teysuno dózisának módosítása a kezelési ciklus kezdetén	A ciszplatin dózisának módosítása a kezelési ciklus kezdetén
≥50 ml/perc	Nincs dózismódosítás	Nincs dózismódosítás
30-49 ml/perc	Kezelés megkezdése egy dózisszinttel lejjebb	Ciszplatin-kezelés megkezdése az előző ciklus 50%-kal csökkentett dóziséval
<30 ml/perc ^a	A kezelés felfüggesztése, amíg az újrakezdés feltétele (≥30 ml/perc) nem teljesül, majd a kezelés újraindítása egy dózisszinttel lejjebb	A ciszplatin-kezelés felfüggesztése, amíg az újrakezdés feltétele (≥30 ml/perc) nem teljesül, majd a kezelés megkezdése az előző ciklus 50%-kal csökkentett dóziséval

^a 30 ml/perc alatti kreatinin clearance értékkel rendelkező betegek számára a kezelés nem javasolt, kivéve, ha a Teysuno kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a kockázatokat. Az útmutatásokat lásd a *Dózismódosítás speciális populációk esetében/Vesekárosodás* című bekezdésben.

Dózismódosítások haematológiai toxicitás esetén

7. táblázat: Haematológiai toxicitások, amelyek esetén a Teysuno-kezelést fel kell függeszteni

Egység	Neutrophilek	Thrombocyták	Haemoglobinn	A Teysuno dózisának módosítása
NE	<0,5 × 10 ⁹ /l	<25 × 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	A kezelés felfüggesztése, amíg az újrakezdés feltétele (lásd 8. táblázat) nem teljesül, majd a kezelés újraindítása egy dózisszinttel lejjebb.

A Teysuno-kezelés újraindításának feltételei

8. táblázat: A Teysuno-kezelés újraindításának minimumfeltételei toxicitás miatti felfüggesztés után

Nem haematológiai	Haematológiai
Kiindulási vagy 1-es súlyossági fokú	Thrombocytaszám ≥100 × 10 ⁹ /l
Számított kreatinin-clearance ≥30 ml/perc ^a	Neutrophilek ≥1,5 × 10 ⁹ /l
	Haemoglobin ≥6,2 mmol/l
A CrCl-t a Teysuno-val történő kezelés megkezdése előtt minden ciklus kezdetén ki kell számítani.	
^a 30 ml/perc alatti kreatinin clearance értékkel rendelkező betegek számára a kezelés nem javasolt, kivéve, ha a Teysuno kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a kockázatokat. Az útmutatásokat lásd a <i>Dózismódosítás különleges betegcsoportok esetében/Vesekárosodás</i> című bekezdésben.	

Dózismódosítás különleges betegcsoportok esetében

Vesekárosodás

- *Enyhe vesekárosodás (CrCl 51–80 ml/perc)*

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a standard dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

- *Köztesen súlyos vesekárosodás (CrCl 30–50 ml/perc)*

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott standard dózis 20 mg/m² naponta kétszer (a tegafur-tartalomban kifejezve) (lásd 4.8 és 5.2 pont).

- *Súlyos vesekárosodás (CrCl 30 ml/perc alatt)*

Bár súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 20 mg/m² adag mellett nagyjából hasonló napi 5-FU-expozíció várható, mint normál veseműködésű betegek esetén napi kétszeri 30 mg/m² adag mellett (lásd 5.2 pont), a Teysuno alkalmazása nem javasolt a vérképzőszervi és nyirokrendszeri nemkívánatos események esetlegesen nagyobb előfordulási gyakorisága miatt, csak abban az esetben, ha az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A Teysuno dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.3 pont).

Idősek

70 éves és idősebb betegeknél egyik indikációban sem javasolt a standard dózis módosítása (lásd 4.8 pont).

Idősek, sérülékenyebb betegek, áttétes végbél- és vastagbélrák esetén, **és ha a kezelés folytatása más fluoropirimidinnel kéz-láb-szindróma vagy kardiotoxicitás miatt nem lehetséges**, az ajánlott dózis 20 mg/m² (tegafur-tartalomban kifejezve) naponta kétszer, reggel és este, 14 egymást követő napon keresztül, majd 7 nap pihenő, oxaliplatinnal-dózissal kombinálva (100 mg/m² a háromhetes ciklus első napján).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél egyik indikációban sem javasolt a standard dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Etnikai hovatartozás

Ázsiai rasszba tartozó betegeknél egyik indikációban sem javasolt a standard dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Teysuno biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Teysuno biztonságossági és hatásossági aggályokra való tekintettel 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható.

Az alkalmazás módja

A kapszulákat szájon át, vízzel, legalább egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell bevenni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival (tegafur, gimeracil és oteracil) vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Fluoropirimidin-terápiával szembeni súlyos és nem várt reakciók a kórelőzményben.
- Ismert teljes dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) deficiencia (lásd 4.4 pont).
- Terhesség és szoptatás.

- Súlyos csontvelő-szuppresszió (súlyos leukopenia, neutropenia vagy thrombocytopenia; lásd a 4.2 pontban, 7. táblázat).
- Dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek.
- Más fluoropirimidinek együttládása Teysuno-val.
- Nemrég alkalmazott vagy együttládott brivudinnal történő kezelés (lásd 4.4 és 4.5 pont gyógyszerkölcsonhatásokra vonatkozó részei).
- A ciszplatin, oxaliplatin, irinotekán és bevacizumab ellenjavallataival kapcsolatban lásd a vonatkozó alkalmazási előírásokat.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A dóziskorlátozó toxicitásba beletartozik a diarrhoea és a dehidráció. A legtöbb mellékhatás visszafordítható és kezelhető tüneti terápiával, a dózis felfüggesztésével vagy dóziscsökkentéssel.

Csontvelő-szuppresszió

Ciszplatinnal kombinált Teysuno-kezelésben részesült betegeknél beszámoltak a kezeléssel összefüggő csontvelő-szuppresszióról, beleértve a neutropeniát, leukopeniát, thrombocytopeniát, anaemiát és pancytopeniát. Az alacsony fehérvérsejtszámú betegeknél gondosan ellenőrizni kell a fertőzéseket és a neutropenia más szövödményeit, és a klinikai képnek megfelelő kezelésben kell részesíteni (például antibiotikumokkal, granulocita kolónia-stimuláló faktorról [G-CSF]). Alacsony thrombocytaszámú betegeknél nagyobb a vérzés kockázata, ezért gondosan ellenőrizni kell őket. A dózist a 4.2 pontban javasoltak szerint kell módosítani.

Hepatitis B reaktiválódás

A hepatitisz B-vírus-hordozók, a HBc-antigén-negatív és a HBc-antitest-pozitív-betegek, vagy a HBs-antigén-negatív és a HBs-ellenanyag-pozitív betegeknél a Teysuno alkalmazása a hepatitis B reaktivációját eredményezheti.

A betegeknél a Teysuno-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzést. A májbetegséggel és a hepatitisz B-kezelésével foglalkozó szakértőkkel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitisz B-szerológia esetén (beleértve az aktív betegséggel rendelkező betegeket is) és a kezelés során HBV-pozitívnek bizonyult betegeknél. A Teysuno-kezelést igénylő HBV-hordozóknál a kezelés alatt mindvégig szorosan monitorozni kell az aktív HBV-fertőzés jeleit és tüneteit, és a májfunkciós vizsgálatok vagy a vírusmarkerek kontrollvizsgálata javasolt.

Hasmenés

A hasmenéses betegeket gondosan ellenőrizni kell, és folyadék-, valamint elektrolitpótlást kell biztosítani számukra, amennyiben dehidrálttá válnak. A hasmenésre az előírás szerinti profilaktikus kezelést kell adni. A hasmenés elleni standard terápiát (például loperamid) és az intravénás folyadék-/elektrolitpótlást korán, már a hasmenés megjelenésekor meg kell kezdeni. Amennyiben a tünetek a megfelelő kezelés ellenére is fennállnak, a dózist 2-es súlyossági fokú vagy ennél súlyosabb hasmenés megjelenése esetén fel kell függeszteni/módosítani kell.

Dehidráció

A dehidrációt és az ahhoz társuló bármilyen elektrolitzavart meg kell előzni, vagy fellépésekor korrigálni kell. Az étvágytalan, astheniás, hányingerre panaszokodó, hányó, hasmenéses, stomatitis és gastrointestinalis obstrukcióban szenvedő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a dehidráció jeleit. A dehidrációt agresszíven, rehidrációval és megfelelő egyéb lépésekkel kell kezelni. Ha 2-es (vagy magasabb) súlyossági fokú dehidráció következik be, a kezelést azonnal fel kell függeszteni, és korrigálni kell a dehidrációt. A kezelést addig nem szabad folytatni, amíg a dehidráció és kiváltó okainak korrekciója vagy megfelelő megfékezése meg nem történt. A kiváltó mellékhatás miatt

szükség szerinti dózismódosítást kell végezni (lásd 4.2 pont).

Renalis toxicitás

A ciszplatinnal kombinált Teysuno-terápiát kísérheti a glomerularis filtrációs ráta átmeneti csökkenése, amit elsődlegesen pre-renalis faktorok (például dehidráció, az elektrolitegyensúly felborulása, stb.) okoznak. Ciszplatinnal kombinált Teysuno-terápiában részesülő betegek esetében beszámoltak 3-as súlyossági fokú vagy súlyosabb mellékhatásokról, mint például emelkedett kreatininszint a vérben, csökkent kreatinin-clearance, toxicus nephropathia és akut veseelégtelenség (lásd 4.8 pont). A kezelés során a vesefunkció korai változásainak észlelése érdekében szorosan ellenőrizni kell a veseparamétereket (például szérumkreatinin, CrCl). Ha a glomerularis filtrációs ráta rosszabbodása figyelhető meg, a Teysuno és/vagy a ciszplatin dózisát a 6. táblázatnak megfelelően csökkenteni kell, és gondoskodni kell a szükséges szupportív lépésekről (lásd 4.2 pont).

A dehidráció és a hasmenés növelheti a ciszplatin renalis toxicitásának kockázatát. A ciszplatin alkalmazási előírásának megfelelően a ciszplatin-terápiával járó renalis toxicitás kockázatának csökkentésére hiperhidráció (forszírozott diuresis) alkalmazandó.

A gimeracil, az 5-FU-metabolizáció elsődleges enzime, a DPD gátlása útján fokozza az 5-fluorouracil- (5-FU) expozíciót. A gimeracilt elsősorban a vese választja ki (lásd 5.2 pont), így veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a gimeracil renalis clearance-e csökkent, és ennek következtében fokozott az 5-FU-expozíció. Az 5-FU-expozíció fokozódásával várhatóan a kezeléssel összefüggő toxicitás is fokozódik (lásd 5.2 pont).

Súlyos vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára a Teysuno-kezelés nem javasolt a vérképzőszervi és nyirokrendszeri nemkívánatos események esetlegesen nagyobb előfordulási gyakorisága, valamint az ilyen betegeknél a fluktuáló veseműködés következtében előforduló, kiszámíthatatlanul magasabb 5-FU expozíció miatt, csak abban az esetben, ha az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Ocularis toxicitás

Az európai/egyesült államokbeli (EU/USA) vizsgálatokban ciszplatinnal kombinált Teysuno-val kezelt betegeknél a kezeléssel összefüggő leggyakoribb szemrendellenességek a lacrimatio zavarai (8,8%) voltak, beleértve a fokozott könnyezést, a száraz szemet és a szerzett dacryostenosis (lásd 4.8 pont).

A legtöbb szemészeti mellékhatás elmúlik a gyógyszer felfüggesztésére és megfelelő kezelés alkalmazására (műköny, antibiotikumos szemcseppek becsepegtetése, üveg vagy szilikon tubusok beültetése a puncta vagy canaliculi lacrimaliába, és/vagy kontaktlencse helyett szemüveg viselése). Minden perzisztáló vagy látáscsökkenéshez vezető szemészeti tünet, például könnyezés vagy a corneát érintő tünetek esetén gondoskodni kell a szemészeti reakciók korai észlelését biztosító intézkedésekről, beleértve a korai szemészeti konzíliumot is.

A ciszplatin-terápia során megfigyelt szembetegségekkel kapcsolatban lásd a ciszplatin alkalmazási előírását.

Kumarinszármazék antikoagulánsok

Oralis kumarinszármazékkal antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében az antikoaguláns választ (prothrombin idő nemzetközi normalizált rátája [INR] vagy prothrombin idő [PT]) szorosan ellenőrizni, és az antikoaguláns dózisát ennek megfelelően módosítani kell (lásd 4.5 pont). Klinikai vizsgálatok során a kumarinszármazék antikoagulánsok alkalmazása Teysuno-terápiában részesülő betegeknél emelkedett INR-értékkel és gastrointestinális vérzéssel, vérzési hajlammal, haematuriával és anaemiával járt.

Brivudin

A brivudin nem adható egyidejűleg a Teysunoval. Kapecitabinnal történő interakció után fatális kimenetelű eseteket jelentettek. A brivudinnal történő kezelés befejezése és a kapecitabin-kezelés megkezdése között legalább 4 hetes várakozási időnek el kell telnie. A brivudin-terápiát 24 órával az utolsó kapecitabin adag beadását követően lehet elkezdni (lásd 4.3 és 4.5 pont). Abban az esetben, ha kapecitabinnal kezelt betegeknél véletlenül brivudint alkalmaznak, hatékony intézkedéseket kell tenni a kapecitabin-toxicitás csökkentése érdekében. Azonnali kórházi ellátás javasolt. A szisztémás infekció és a dehidratáció megelőzése érdekében minden intézkedést el kell kezdeni.

DPD-induktorok

Amennyiben a Teysuno-val egyidejűleg esetleg DPD-induktort is alkalmazni kell, akkor előfordulhat, hogy az 5-FU-expozíció nem éri el a hatásos szintet. Mivel azonban jelenleg nem ismeretesek DPD-induktorok, nincs mód a DPD-induktorok és a Teysuno közötti interakció vizsgálatára.

Dihidropirimidin-dehidrogenáz- (DPD) hiány:

A DPD aktivitása lassítja az 5-fluor-uracil katabolizmusát (lásd az 5.2 pontot). Ezért a DPD-hiányban szenvedő betegek fokozottan ki vannak téve a fluoropirimidinekkel összefüggő toxicitás kockázatának, ideértve például a szájgyulladást, hasmenést, nyálkahártya-gyulladást, neutropeniát és neurotoxicitást.

A DPD-hiánnyal kapcsolatos toxicitás általában a kezelés első ciklusa alatt vagy az adag emelése után jelentkezik.

Teljes DPD-hiány

A teljes DPD-hiányelőfordulása ritka (a kaukázusi rassz 0,01–0,5% -a). A teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknél magas az életveszélyes vagy halálos kimenetelű toxicitás kockázata, ezért az ilyen betegek nem kezelhetők Teysuno-val (lásd 4.3 pont).

Részleges DPD-hiány

A becslések szerint a részleges DPD-hiány a kaukázusi rassz 3-9% -át érinti. A részleges DPD-hiányban szenvedő betegeknél fokozott a súlyos és potenciálisan életveszélyes toxicitás kockázata. A toxicitás csökkentése érdekében fontolóra kell venni csökkentett kezdő adag alkalmazását. A DPD-hiányt olyan paraméternek kell tekinteni, amelyet figyelembe kell venni a dóziscsökkentéssel kapcsolatos egyéb rutin vizsgálati eredményekkel együtt. A kezdő dózis csökkentése befolyásolhatja a kezelés hatékonyságát. Amennyiben súlyos toxicitás nem lép fel a további adagokat szoros monitorozás mellett meg lehet emelni.

A DPD-hiány kimutatása

A fenotípus- és / vagy genotípus-tesztelés a Teysuno-kezelés megkezdése előtt javasolt, annak ellenére, hogy az optimális kezelés előtti kimutatás módszertana bizonytalan. Figyelembe kell venni az alkalmazandó klinikai irányelveket.

Ha ezt korábban nem tették meg, akkor a vizsgálat javasolt olyan betegeknél, akiknél a Teysuno-ra való átállást egy másik fluoropirimidinről fontolgatják kéz-láb-szindróma vagy kardiovaszkuláris toxicitás miatt annak megállapítása érdekében, hogy a DPD fenotípusa és/vagy genotípusa szerepet játszhatott-e a toxicitás kialakulásában a másik fluoropirimidin használatakor.

A DPD-hiány genotípusának jellemzői

A DPYD gén ritka mutációinak kezelés előtti vizsgálatával azonosítani lehet a DPD hiányban szenvedő betegeket.

A négy DPYD változat, c.1905 + 1G> A [más néven DPYD * 2A], c.1679T> G [DPYD * 13], c.2846A> T és c.1236G> A / HapB3, a DPD enzimaktivitásának teljes vagy részleges hiányát okozhatja. Egyéb ritka variánsok is összefügghetnek a súlyos vagy életveszélyes toxicitás fokozott kockázatával.

Ismert, hogy bizonyos homozigóta és összetett heterozigóta mutációk a DPYD gén lókuszon (pl. a négy variáns kombinációja a c.1905 + 1G> A vagy c.1679T> G legalább egy alléljével,) a DPD enzim aktivitásának teljes vagy csaknem teljes hiányát okozhatják.

Bizonyos heterozigóta DPYD-variánssal rendelkező betegeknél (beleértve c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T és c.1236G> A / HapB3 variánsok) fokozott a súlyos toxicitás kockázata fluoropirimidin-kezelés esetén.

A heterozigóta c.1905 + 1G> A genotípus előfordulásának gyakorisága a DPYD génben a kaukázusi rasszba tartozó betegeknél körülbelül 1%, a c.2846A> T előfordulása 1,1%, a c.1236G> A / HapB3 variánsoké 2,6-6,3% és a c.1679T> G előfordulása 0,07 és 0,1% közötti.

A kaukázusi rasszon kívüli más populációkban a négy DPYD változat gyakoriságára vonatkozó adatok korlátozottak. Jelenleg a négy DPYD variáns (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T és c.1236G> A / HapB3) afrikai (-amerikai) vagy ázsiai származású populációkban gyakorlatilag nem található meg.

A DPD-hiány fenotípusos jellemzői

A DPD-hiány fenotípusának meghatározásához javasolt a kezelést megelőzően az endogén DPD szubsztrát, az uracil (U) vérszintjeinek mérése.

A kezelést megelőző emelkedett uracil-koncentrációk a toxicitás fokozott kockázatával járnak. A teljes és részleges DPD-hiányt meghatározó uracil-küszöbértékek bizonytalanságának ellenére a ≥ 16 ng / ml és <150 ng / ml közötti uracil vérszintet a részleges DPD-hiány jelének kell tekinteni, és fluoropirimidin-toxicitás megnövekedett kockázatával jár. A ≥ 150 ng / ml vér uracil-szintet a teljes DPD-hiány jelének kell tekinteni, amely életveszélyes vagy halálos fluoropirimidin-toxicitás kockázatával jár.

Mikroszatellita-instabilitás (MSI)

A Teysuno-t nem vizsgálták olyan gyomorrákos betegek esetében, akiknél MSI áll fenn. Az 5-FU-érzékenység és az MSI közötti kapcsolat gyomorrákos betegeknél nem tisztázott, és a Teysuno, valamint az MSI közötti kapcsolat gyomorrákban nem ismert.

Glükóz-/galaktóz-intolerancia/-malabszorpció

A készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Más orális fluoropirimidinek

Nem állnak rendelkezésre a Teysuno-t más orális 5-FU vegyületekkel összehasonlító klinikai vizsgálatok. Ezért a Teysuno nem alkalmazható más orális 5-FU készítmények helyettesítésére.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat felnőtt vagy gyermek betegek körében nem végeztek.

Brivudin

Klinikailag jelentős interakciót figyeltek meg a brivudin és a fluoropirimidinek (pl.: kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur) között, mert a brivudin gátolja a dihidropirimidin-dehidrogenázt. Ez az interakció, melynek következtében nő a fluoropirimidin toxicitása, fatális kimenetelű is lehet. A brivudint tehát tilos egyidejűleg kapecitabinnal alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont). Legalább 4 hetes várakozási időnek kell eltelnie a brivudinnal történő kezelés befejezése és a kapecitabin-kezelés megkezdése között. A brivudin-kezelést 24 órával az utolsó kapecitabin adag beadását követően el lehet kezdeni.

Egyéb fluoropirimidinek

Egyéb fluoropirimidinek, például kapecitabin, 5-FU, tegafur vagy flucitozin együttdadása additív toxicitáshoz vezethet, ezért ellenjavallt. A Teysuno és egyéb fluoropirimidinek alkalmazása között minimálisan 7 napos kimosási periódus javasolt. Az egyéb fluoropirimidinek alkalmazási előírásaiban szereplő kimosási periódust kell figyelembe venni, ha a Teysuno-t az egyéb fluoropirimidin gyógyszereket követően kell alkalmazni.

CYP2A6-gátlók

Mivel a CYP2A6 enzim a tegafur 5-FU-vá történő átalakulásáért felelős fő enzim, ezért ismert CYP2A6-gátlók és Teysuno együttes alkalmazása kerülendő, mivel ez csökkentheti a Teysuno hatásosságát (lásd 5.2 pont).

Folinát/folinsav

Nem állnak rendelkezésre adatok a folinsav és a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egyidejű alkalmazásáról. A folinát/folinsav metabolitjai azonban tercier szerkezetet hoznak létre a timidilát-szintázzal és a fluorodezoxiuridin-monofoszfáttal (FdUMP), potenciálisan fokozva az 5-FU citotoxicitását. Óvatosság javasolt, mivel a folinsavról ismert, hogy fokozza az 5-FU aktivitását.

Nitroimidazolok, beleértve a metronidazolt és a mizonidazolt

Nem állnak rendelkezésre adatok a nitroimidazolok és a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egyidejű alkalmazásáról. A nitroimidazolok azonban csökkenthetik az 5-FU clearance-ét, és ennél fogva emelhetik az 5-FU plazmaszintjét. Óvatosság ajánlott, mivel az együttdadás fokozhatja a Teysuno toxicitását.

Metotrexát

Nem állnak rendelkezésre adatok a metotrexát és a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egyidejű alkalmazásáról. A poliglutamált metotrexát azonban gátolja a timidilát-szintázt és a dihidrofolát-reduktázt, potenciálisan növelve az 5-FU citotoxicitását. Óvatosság ajánlott, mivel az együttdadás fokozhatja a Teysuno toxicitását.

Klozapin

Nem állnak rendelkezésre adatok a klozapin és a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egyidejű alkalmazásáról. A lehetséges additív farmakodinámiás hatások (myelotoxicitás) miatt azonban óvatosság ajánlott, mivel az együttdadás fokozhatja a Teysuno haematologiai toxicitásának kockázatát és súlyosságát.

Cimetidin

Nem állnak rendelkezésre adatok a cimetidin és a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egyidejű

alkalmazásáról. Az együttadás azonban csökkentheti a clearance-et, és ennél fogva emelheti az 5-FU plazmaszintjét. Óvatosság ajánlott, mivel az együttadás fokozhatja a Teysuno toxicitását.

Kumarinszármazék antikoagulánsok

A kumarinszármazék antikoagulánsok aktivitását a Teysuno felerősítette. Óvatosság ajánlott, mivel a Teysuno és a kumarin antikoaguláns terápia együttes alkalmazása a fokozhatja a vérzés kockázatát (lásd 4.4 pont).

Fenitoin

A fluoropirimidinek fenitoinnal egyidejűleg adva növelhetik a fenitoin plazmakoncentrációját, fenitoin-toxicitást okozva. Teysuno és fenitoin egyidejű alkalmazása esetén a fenitoin vér-/plazmaszintjének gyakori ellenőrzése javasolt. Amennyiben indokolt, a fenitoin dózísát a fenitoin alkalmazási előírásában foglaltaknak megfelelően módosítani kell. Ha fenitoin-toxicitás alakul ki, gondoskodni kell a megfelelő intézkedések megtételéről.

Egyéb

Nem klinikai adatok alapján az allopurinol az 5-FU foszforilációjának gátlása révén csökkentheti a tumorelles aktivitást. Ezért a Teysuno-val történő egyidejű alkalmazást kerülni kell.

Étel

A Teysuno étkezés közbeni bevétele csökkentette az oteracil- és a gimeracil-expozíciót. Ez a hatás az oteracil esetében kifejezettebb volt, mint a gimeracilnál (lásd 5.2 pont). A gyógyszerrel vízzel, legalább egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell bevenni (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek fel kell hívni a figyelmét arra, hogy a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt el kell kerülniük a teherbeesést.

A férfi- és a nőbetegeknek egyaránt megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Teysuno-kezelés időtartama alatt és annak befejezése után 6 hónapig.

Terhesség

A Teysuno ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Esetenként magzati rendellenességekről szóló bejelentés érkezett. Állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak. Egyéb fluoropirimidinekhez hasonlóan a Teysuno alkalmazása állatokban embrióelhalást és teratogenitást okozott (lásd 5.3 pont). Ha a beteg teherbe esik, miközben Teysuno-t kap, akkor a kezelést abba kell hagyni, és el kell magyarázni a lehetséges magzati kockázatokat. Megfontolandó a genetikai tanácsadás.

Szoptatás

A Teysuno alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). Nem ismert, hogy a Teysuno vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatokra vonatkozóan rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxicológiai adatok a Teysuno, illetve metabolitjainak tejbe való kiválasztódását mutatták (a részleteket illetően lásd 5.3 pont).

Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Teysuno-val történő kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno humán termékenységre gyakorolt hatásáról. Nem klinikai jellegű vizsgálatokban nem figyeltek meg hím vagy nőstény patkányok termékenységre gyakorolt hatást a Teysuno esetében (lásd 5.3 pont).

A ciszplatinnal termékenységre, terhességre és szoptatásra gyakorolt hatásait illetően lásd a ciszplatinnal alkalmazási előírását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Teysuno kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel a fáradékonyság, a szédülés, a homályos látás és a hányinger a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno gyakori mellékhatásai.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno teljes biztonságossági profilja elsősorban az előrehaladott gyomorrákban szenvedő, és ezzel a sémával kezelt 593 beteg klinikai vizsgálati adatain alapul. Ezen kívül, rendelkezésre állnak a forgalomba hozatalt követő időszakból származó tapasztalatok, több mint 866 000 ázsiai (elsősorban japán) beteggel kapcsolatban.

A ciszplatinnal kombinált Teysuno-kezelésben részesült 593 beteg körében a leggyakoribb súlyos mellékhatás (3-as vagy súlyosabb fokú, legalább 10%-os gyakorisággal) a neutropenia, az anaemia és a fáradékonyság volt.

A mellékhatások felsorolása táblázatos formában

A mellékhatások gyakoriság szerinti osztályozásához a következő kategóriák kerülnek alkalmazásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); nagyon ritka ($\leq 1/10\ 000$), és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A nagyon gyakori, gyakori és nem gyakori mellékhatások gyakorisága klinikai vizsgálatokban ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-val kezelt 593 beteg adataiból származik. Az orvosilag releváns ritka és nagyon ritka mellékhatások gyakoriságait a forgalomba hozatalt követően

Teysuno-alapú kezelésben részesült 866 000 ázsiai (elsősorban japán) beteg surveillance adatai alapján határozták meg. Mindegyik kifejezés csak a saját leggyakoribb kategóriájában kerül feltüntetésre, és az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

9. táblázat: A jelentett mellékhatások eszökkenő súlyosság szerint az egyes gyakorisági csoportokban

Szervrendszer ^a	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka / nagyon ritka
Fertözö betegségek és parazitafertözések			Neutropeniás sepsis, septicus sokk, sepsis, fertözés, pneumonia, bacteraemia, légúti fertözés, felsö légúti fertözés, akut pyelonephritis, húgyúti fertözés, pharyngitis, nasopharyngitis, rhinitis, fogfertözés, candidiasis, herpes labialis, paronychia, furunculus	Hepatitis B reaktiválódás
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Tumorvérzés, tumoros fájdalom	
Vérképzözseervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia	Lázás neutropenia, lymphopenia	Pancytopenia, megnyúlt prothrombin idő, emelkedett Nemzetközi Normalizált Ráta (INR), hypoprothrombinaemia, rövidebb prothrombin idő, granulocytosis, leukocytosis, eosinophilia, lymphocytosis, csökkenet monocytaszám, emelkedett monocytaszám, thrombocythaemia	Disszeminált intravasculáris coagulatio
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység	
Endokrin betegségek és tünetek			Mellékvese-vérzés	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágytalanság	Dehidráció, hypokalaemia, hyponatraemia, hypocalcaemia, hypomagnesemia, hypoalbuminaemia, hyperkalaemia	Hyperglykaemia, az alkalikus-foszfataz emelkedett aktivitása a vérben, a laktát-dehidrogenáz emelkedett aktivitása a vérben, hypophosphataemia, hypermagnesemia, köszvény, hypoproteinaemia, hyperglobulinaemia, hyperlipidaemia, csökkent oralis táplálék felvétel	
Pszichiátriai kórkepek		Insomnia	Zavart állapot, nyugtalanság, személyiségzavar, hallucináció, depresszió, szorongás, csökkent libidó, szexuális gátlás	

Szervrendszer^a	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka / nagyon ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás neuropathia	Szédülés, fejfájás, dysgeusia,	Cerebrovascularis törtézés, cerebellaris infarctus, cerebrovascularis betegség, convulsio, ischaemias stroke, ájulás, hemiparesis, aphasia, ataxia, metabolikus encephalopathia, eszméletvesztés, acusticus neuritis, memóriazavar, egyensúlyzavar, somnolencia, tremor, ageusia, parosmia, égő érzés, formicatio	Leukoencephalopathia, anosmia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Látászavar, a lacrimatio zavarai, conjunctivitis, szemrendellenességek, cornea rendellenesség ^b	Szemallergia, a szemhéj ptosis, szemhéj-erythema	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Halláscsökkenés, sükettség	Vertigo, füldugulás, kellemetlen érzés a fülben	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Szívelégtelenség, akut myocardialis infarctus, pericardialis effusio, pitvarfibrillatio, angina pectoris, kamrafibrillatio, tachycardia, palpitatio	
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia, mélyvénás thrombosis, hypertonia	Arteria iliaca thrombosis, hypovolaemiás sokk, végtagi artériás végtag thrombosis, kipirulás, medencevéna thrombosis, thrombophlebitis, phlebitis, felületes phlebitis, orthostaticus hypotonia, haematoma, hyperaemia, hóhullám	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Dyspnoe, epistaxis, csuklás, köhögés	Tüdőembólia, légúti haemorrhagia, terhelési dyspnoe, pharyngolaryngealis fájdalom, rhinorrhoea, pharyngealis erythema, allergiás rhinitis, dysphonia, produktív köhögés, orrdugulás	Interstitialis tüdőbetegség

Szervrendszer ^a	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka / nagyon ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea, hányás, hányinger, obstipatio	Gastrointestinal is vérzés, stomatitis, gastrointestinális gyulladás, flatulencia, hasi fájdalom, dysphagia, hasi diszkomfort, dyspepsia, szájszárazság	Gastrointestinalis perforatio, oesophagitis, gastrointestinális fertőzés, ileus, gastrointestinális obstrució, ascites, ajaködéma, oesophagealis spasmus, gyomorfekély, gastroesophagealis reflux betegség, reflux gastritis, retroperitonealis fibrosis, gastrointestinális betegség, anális haemorrhagia, haemorrhoidok, nyálvtútermelés, öklendezés, nyálmirigy rendellenesség, cheilitis, aerophagia, eructatio, glossodynia, orális fájdalom, törékeny fogak	Akut Pancreatitis, terminális ileitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Hyperbilirubinaemia, emelkedett alanin-aminotranszferáz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz	Akut májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Palmo-plantaris erythrodysesthesia szindróma, bőrkiütések, bőr hyperpigmentációja, száraz bőr, pruritus, alopecia	Exfoliatív kiütés, bőr exfoliatio, necrolyticus erythema migrans, vérhólyag, allergiás dermatitis, bőrreakció, dermatitis acneiformis, erythema, véraláfutások kialakulására való fokozott hajlam, purpura, hyperhidrosis, éjszakai verejtékezés, köröm atrophia, pigmentációs zavar, a bőr elszíneződése, hypertrichosis	Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, fényérzékenységi reakció, körömröndellenesség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei		Musculoskeletal is fájdalom	Izomspasmus, arthralgia, végtagfájdalom, hátfájdalom, nyakfájdalom, csontfájdalom, duzzadt ízületek, kellemetlen érzés a végtagokban, izomfeszülés, izomgyengeség	Rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Veseelégtelenség, a kreatininszint megemelkedése a vérben, csökkent glomeruláris filtrációs ráta, az ureaszint megemelkedése a vérben	Toxicus nephropathia, oligouria, haematuria, vesekárosodás, pollakiuria, emelkedett kreatininszint a vérben, csökkent kreatininszint a vérben	

Szervrendszer ^a	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka / nagyon ritka
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Erectilis dysfunctio, emlőérzékenység, emlőbimbó fájdalom	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság asthenia	Nyálkahártyagyulladás, láz, testtömeg csökkenése, perifériás oedema, hidegrázás	Többszervi elégtelenség, csökkent teljesítmény status, fájdalom, oedema, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, generalizált oedema, arcoedema, lokális duzzanat, lokális oedema, testtömeg-gyarapodás, korai jóllakottság, fázás, az injekció helyén fellépő reakció, rosszullét	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Contusio, gyógyszerelési hiba	
<p>^a A „Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei” szervrendszeri kategóriába tartozó mellékhatások átsorolásra kerültek az adott célszervhez kapcsolódó, klinikailag megfelelő szervrendszeri kategóriákba. A klinikailag hasonlóknak tekintett különböző preferált MedDRA kifejezések egy kifejezésként kerültek összevonásra.</p> <p>^b többek között cornea epithelium defektus, a cornea eróziója, a cornea sérülése, cornea opacitás, a cornea perforációja, keratitis, keratitis punctata, keratitis ulcerativa, limbális őssejt-deficiencia, látásélesség-csökkenés, látáskárosodás, homályos látás.</p>				

Egyéb klinikai vizsgálatok a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-val

Bár a ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-val Japánban elvégzett klinikai vizsgálatok során ettől a sémától eltérő dózisokat és adagolási sémákat alkalmaztak, az ezen vizsgálatok alapján meghatározott biztonságossági profil hasonló volt. A leggyakoribb toxicitások haematologiai és gastrointestinalis jellegűek voltak, valamint a fáradtság és az étvágytalanság.

A forgalomba hozatal utáni surveillance során szerzett tapasztalatok gyomorrákos betegek esetében

Az előrehaladott gyomorrákban szenvedő, Teysuno-val kezelt 4177 beteg bevonásával, Japánban végzett forgalomba hozatal utáni biztonságossági surveillance vizsgálatokban a Teysuno biztonságossági profilja általában hasonló volt ahhoz, mint amit ezzel a kezelési sémával, valamint a japán regisztrációs vizsgálatok során megfigyeltek (vagyis a fő toxicitás a leukocytopenia, az étvágytalanság és a hányinger/hányás volt).

A Teysuno biztonságossága olyan áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő betegek esetén, akiknél kéz-láb-szindróma vagy kardiovaszkuláris toxicitás miatt nem lehetséges a kezelést más fluoropirimidinnel folytatni.

Egy 200, különböző szolid daganatban szenvedő beteg bevonásával végzett kohorszvizsgálaton belül egy 53 áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő betegből álló alcsoportban ezen áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő betegek többsége (92%), akiknél kardiotoxicitás alakult ki kapecitabin- vagy 5-FU-alapú kemoterápia során, biztonságosan átválthatott S-1-re, és folytathatta a kezelést; közülük 8% esetében tapasztalták kardiotoxicitás (1. fokozat) kiújulását. Egyéb nemkívánatos események az S-1 kezelés során ebben az alcsoportban 3–4. fokozatú hematológiai toxicitás volt a betegek 8%-ában és 2–4. fokozatú nem-hematológiai mellékhatások voltak a betegek 36%-ában (neuropathia 15%, fertőzés 7%, tromboembóliás esemény 6%, hasmenés 4%, hányinger 2%, kéz-láb-szindróma 2%). Egy retrospektív kohorszvizsgálatban, amiben a holland végbél- és vastagbélrák-regiszterben (PLCRC) szereplő 47, áttétes végbél- és vastagbélrákban szenvedő beteg S-1-re váltott kapecitabin-indukálta kéz-láb-szindróma (n=36) vagy kardiotoxicitás (n=10) miatt, a kéz-láb-szindróma súlyossága csökkent vagy teljesen megszűnt az S-1-kezelés során, és nem számoltak be a kardiotoxicitás megismétlődéséről azon 10 beteg közül, akik kardiális nemkívánatos események miatt váltottak S-1-re.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Ocularis toxicitás

A kezeléssel összefüggő ocularis toxicitásokra vonatkozó kifejezések a következők szerint kerültek összevonásra. Az egyetlen 3-as vagy magasabb súlyossági fokú mellékhatás a csökkent látásélesség volt.

- A látászavar magába foglalja a következő mellékhatásokat: homályos látás, diplopia, photopsia, csökkent látásélesség és vakság;
- A lacrimatio rendellenességei magukba foglalják a következő mellékhatásokat: fokozott könnyezés, szemszárazság és szerzett dacryostenosis;
- A szembetegségek magukba foglalják a következő mellékhatásokat: szemviszketés, ocularis hyperaemia, szemirritáció, szemrendellenesség és idegentest érzése a szemben.

Neuropathia

Ciszplatinnal kombinált Teysuno-val kezelt betegeknél centralis és perifériás neuropathiáról számoltak be. A perifériás neuropathia kifejezés a következő jelentett mellékhatásokat foglalja magába: perifériás szenzoros neuropathia, paraesthesia, hypaesthesia, perifériás neuropathia, polyneuropathia, neurotoxicitás és dysaesthesia.

Különleges betegcsoportok

Idősek (lásd 4.2 pont)

A FLAGS vizsgálatban a biztonságosság 71 fős, 70 éves és idősebb (idősek), valamint 450 fős, 70 év alatti, ciszplatinnal kombinált Teysuno-val kezelt betegcsoportok közötti összehasonlítása azt mutatta, hogy a 3-as súlyossági fokú vagy súlyosabb mellékhatások incidenciája (62% vs. 52%), az összes súlyos mellékhatás incidenciája (30% vs. 19%), valamint a mind a Teysuno, mind a ciszplatin mellékhatás miatti idő előtti leállításának incidenciája (21% vs. 12%) magasabbnak adódott a 70 éves és idősebb betegek körében. A populáció farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az 5-FU-expozíció szintén növekedési tendenciát mutat az életkorral, de a növekedés mértéke az egyéni variabilitás tartományán belül volt. Ezek az életkorral járó változások a kreatinin-clearance alapján mért vesefunkció változásaival voltak összefüggésben (lásd 5.2 pont).

Nem

A FLAGS vizsgálatban nem volt klinikailag releváns eltérés a biztonságosság tekintetében a férfiak (N=382) és a nők (N=139) között.

Vesekárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 5.2 pont)

A FLAGS vizsgálatban ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno-val kezelt betegek közül a vizsgálat megkezdésekor enyhe vesekárosodásban (CrCl 51-80 ml/perc) szenvedő 218 beteg és a kiinduláskor normál veseműködésű (CrCl >80 ml/min) 297 beteg összehasonlítása azt mutatta, hogy nincs klinikailag jelentős különbség a biztonságosságban az enyhe vesekárosodásban szenvedő és a normál veseműködésű betegek között.

Egy vesekárosodásban szenvedő betegek bevonásával elvégzett vizsgálatban a leggyakrabban megfigyelt mellékhatás minden ciklusban és minden csoportban a hasmenés (57,6%), a hányinger (42,4%), a hányás (36,4%), a fáradtság (33,3%) és az anaemia (24,2%) volt. Ebben a vizsgálatban 7, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő beteget kezeltek 20 mg/m² Teysuno-val naponta kétszer, míg 7, súlyos vesekárosodásban szenvedő beteg részesült napi egyszeri 20 mg/m² Teysuno kezelésben. Az 1. ciklusban a mérsékelt, illetve a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem figyeltek meg dóziskorlátozó toxicitást. A vérképzőszervi és nyirokrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága a mérsékelt, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek körében, minden ciklusban, 28,6%, illetve 44,4% volt. A súlyos vesekárosodásban szenvedő csoportban egy betegnél a 11. ciklusban jelentkező mellékhatás (2-es súlyossági fokú hasmenés) miatt a 12. ciklusban 13,2 mg/m²-re csökkentették az adagot.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek körében nem végeztek vizsgálatokat a Teysuno önmagában vagy ciszplatinnal kombinációban történő adásával kapcsolatban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül** .

4.9 Túlادagolás

A Teysuno-ból bevett legmagasabb egyszeri dózis 1440 mg volt; ennél a betegnél leukopenia alakult ki (3-as súlyossági fokú). A jelentett akut túlادagolás hányingerben, hányásban, hasmenésben, mucositisben, gastrointestinalis irritációban, vérzésben, csontvelő depresszióban és légzési elégtelenségben manifesztálódott. A túlادagolás orvosi kezelésének magába kell foglalnia a szokásos terápiás és támogató orvosi beavatkozásokat, melyek célja a fennálló klinikai manifesztációk korrekciója és azok lehetséges szövödményeinek megelőzése.

Túladagolás esetére nem áll rendelkezésre ismert antidotum.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, antimetabolitok, ATC-kód: L01BC53.

Hatásmechanizmus

A Teysuno orális fluoropirimidin típusú rákellenes gyógyszer. Három hatóanyag, a tegafur (amely felszívódása után átalakul az 5-FU rákellenes hatóanyaggá), a gimeracil (egy dihidropirimidin-dehidrogenáz- [DPD] inhibitor az 5-FU szerkezetben történő lebomlásának megakadályozására), valamint az oteracil (egy orotát-foszforibozil-transzferáz-] OPRT inhibitor, amely csökkenti az 5-FU aktivitását a normál gastrointestinalis nyálkahártyában) fix dózisú

kombinációja. A tegafur, a gimeracil és az oteracil kombinációját 1:0,4:1 moláris arányra állították be, az 5-FU-expozíció – és ezzel a tumorelles aktivitás – fenntartására, ugyanakkor az önmagában alkalmazott 5-FU-ral járó toxicitás csökkentésére optimalizálva.

A tegafur az 5-FU jó orális biohasznosulású prodrugja. Orális alkalmazást követően a tegafur *in vivo* fokozatosan átalakul 5-FU-lá, főként a májban található CYP2A6 enzimen keresztül. Az 5-FU-t a májenzim DPD-vé metabolizálja. Az 5-FU a sejteken belül foszforilációval aktiválódik aktív metabolitjává, 5-fluoro-deoksiuridin-monofoszfáttá (FdUMP). A FdUMP és a redukált folát timidilát-szintázhoz kötődik, egy hármass komplex képződését eredményezve, amely gátolja a DNS-szintézist. Ezenkívül az 5-fluorouridín-trifoszfát (FUTP) beépül az RNS-be, az RNS rendellenes működését okozva.

A gimeracil az 5-FU elsődleges metabolizáló enzime, a DPD reverzibilis és szelektív gátlásával akadályozza az 5-FU metabolizmusát, így a tegafur kisebb dózisának alkalmazásával magasabb 5-FU plazmakoncentráció érhető el.

Állatokkal végzett vizsgálatokban orális alkalmazást követően az oteracil nagy koncentrációkban eloszlott a normál gastrointestinalis tractus szöveteiben, ugyanakkor lényegesen alacsonyabb koncentrációban mutatták ki a vérben és a tumorszövetben.

Farmakodinámiás hatások

Egy dózis eszkalációs vizsgálatban, melynek során a Teysuno-ban található 5-FU és a tegafur + gimeracil (oteracil nélkül) tolerálhatóságát hasonlították össze, a 25 mg/m²-es dózisszintet nem lehetett elérni a tegafur+gimeracil-karon, dóziskorlátozó toxicitások (3-as súlyossági fokú hasmenés 2 betegnél, valamint a szív és a légzés rendszer leállása 1 betegnél) fellépése miatt. Az 5-FU farmakokinetikai profilja oteracil jelenlétében és hiányában is hasonló volt.

Az 5-FU átlagos maximális plazmakoncentráció (C_{max}) és koncentráció–idő–görbe alatti terület (AUC) értékei körülbelül 3-szor magasabbak voltak a Teysuno alkalmazása, mint a tegafur önmagában történt alkalmazása után, annak ellenére, hogy a Teysuno adagja (50 mg tegafur) 16-szor alacsonyabb volt az önmagában adott tegafurhoz (800 mg) képest, és ez a DPD gimeracil általi gátlásának tulajdonítható. A plazmában 4 óra elteltével figyelték meg a maximális uracilkoncentrációt, ami az adagolás után körülbelül 48 órán belül tért vissza a kiindulási szintre, jelezve, hogy a gimeracil reverzibilisen gátolja a DPD-t.

A Teysuno szív repolarizációjára gyakorolt hatásának vizsgálata, amelyet előrehaladott rákban szenvedő betegek bevonásával végeztek, eleget tett a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (International Conference on Harmonisation – ICH) negatív vizsgálatra vonatkozó definíciójának. Nem találtak következetes összefüggést az abszolút QTcF-intervallum értékek vagy a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás és a Teysuno összetevőinek maximális plazmakoncentrációja

között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A jelenlegi adagolási sémát egy I. fázisú vizsgálat alapján állapították meg, a Teysuno és a ciszplatin 30 mg/m² és 60 mg/m²-es (a megfigyelt dóziskorlátozó mellékhatások: fáradékonyság, hasmenés és dehidráció); 25 mg/m² és 60 mg/m²-es; valamint 25 mg/m² és 75 mg/m² adagjaival kezelt kohorszok értékelésével. A ciszplatin dózisát nem emelték 75 mg/m² fölé, annak ellenére, hogy az utolsó kohorszban nem volt dóziskorlátozó toxicitás.

A III. fázisú FLAGS vizsgálatban nem volt nyilvánvaló összefüggés az 5-FU 1. ciklus alatti AUC-értéke (Teysono/ciszplatin-kar) és koncentrációja (5-FU/ciszplatin-kar), valamint a teljes túlélés (overall survival/OS) vagy a progressziómentes túlélés (progression-free survival/PFS) mint hatásossági mutató között.

A Teysuno összetevőinek és metabolitjainak farmakokinetikai tulajdonságait rákos megbetegedésben szenvedő, károsodott, illetve normál veseműködésű betegek körében végzett I. fázisú vizsgálat keretében hasonlították össze. A vizsgálat során a tumor-ellenes aktivitást a legjobb teljes tumorválasz alapján mérték. A betegek legtöbbször (70,4%) a stabil betegség volt a legjobb válasz (a vizsgálóorvos RECIST kritérium szerint történő értékelése alapján) és a betegek 29,6%-ánál progresszív betegség volt a legjobb teljes válasz. A kezelés első ciklusa során nem figyeltek meg dóziskorlátozó mellékhatást.

Előrehaladott gyomorrák:

Egy multicentrikus, multinacionális (kivéve Ázsia), randomizált, kontrollos, nyílt elrendezésű III. fázisú klinikai vizsgálat (FLAGS) alátámasztja a Teysuno ciszplatinnal kombinációban történő alkalmazását előrehaladott gyomorrákban szenvedő betegek kezelésére. Ebben a vizsgálatban 521 beteget randomizáltak Teysuno-val (21 napon át 25 mg/m² orálisan naponta kétszer, amelyet 7 napos szünet követ) és ciszplatinnal (75 mg/m² intravénás infúzió formájában 4 hetente egyszer) végzett kezelésre és 508 beteget randomizáltak 5-FU-val (1000 mg/m²/24 óra folyamatos intravénás infúzió formájában az 1-5. napon, 4 hetente ismételve) és ciszplatinnal (100 mg/m² intravénás infúzió formájában az

1. napon, majd 4 hetente ismételve) végzett kezelésre. A betegek jellemzői a 10. táblázatban vannak megadva.

10. táblázat: A betegek demográfiai és kiindulási jellemzői a FLAGS-vizsgálatban

	Teysuno + ciszplatin 75 mg/m² (N = 521)	5-FU + ciszplatin 100 mg/m² (N = 508)
Nem, n (%)		
Férfi	382 (73)	347 (68)
Nő	139 (27)	161 (32)
Életkor, évben		
medián (tartomány)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rassz, n (%)		
fehérbőrű	447 (86)	438 (86)
fekete vagy afro-amerikai	5 (1,0)	7 (1,4)
ázsiai	4 (0,8)	4 (0,8)
amerikai indiai vagy született	4 (0,8)	6 (1,2)
alaszakai	61 (12)	53 (10)
egyéb		
ECOG performance status, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
A primer laesio lokalizációja, n (%)		
gyomor	438 (84)	417 (82)
gastro-oesophagealis junctio	82 (16)	88 (17)

mindkettő	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastaticus betegség, n (%)	497 (95)	488 (96)
metastasis legalább két helyen	340 (65)	327 (64)

A teljes túlélés mint elsődleges végpont vonatkozásában a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott Teysuno nem volt rosszabb a ciszplatinnal kombinációban adott 5-FU-hoz képest (lásd 11. táblázat). Az elsődleges elemzés időpontjában a teljes túlélésre vonatkozó követés időtartamának mediánja a teljes analízis csoportban 18,3 hónap volt.

11. táblázat: Teljes túlélés és progressziómentes túlélés a FLAGS vizsgálatban

Végpont populáció	Teysono + ciszplatín		5-FU + ciszplatín		Kockázati arány [95%-os CI]
	N	Medián [95%-os CI], hónapban	N	Medián [95%-os CI], hónapban	
Teljes túlélés					
kezelésbe bevont (intent-to-treat)	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
teljes elemzési csoport (full analysis set)	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Progressziómentes túlélés					
teljes elemzési csoport (full analysis set)	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

CI = konfidenciaintervallum; Full analysis set (teljes elemzési csoport) = az összes randomizált, kezelt beteg a besorolás szerint elemezve (elsődleges elemzési populáció)

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Teysuno vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyomor adenocarcinómájában szenvedő gyermekpopuláció valamennyi alcsoportjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Áttétes végbél- és vastagbélrák a Teysuno-ra való áttérés után, amikor nem lehetséges a kezelés folytatása másik fluoropirimidinnel kéz-láb-szindróma vagy kardiovaszkuláris toxicitás miatt.

Egy 200 olyan beteg részvételével végzett európai kohorszvizsgálatban, amelyben a betegeket kardiotoxicitás miatt 5-FU vagy capecitabin alapú terápiáról állították át Teysuno-alapú terápiára, létezik egy metasztatikus vastag- és végbélrákban szenvedő betegekből álló alcsoport (n=53). Ebben az alcsoportban a betegek többsége (92%) biztonságosan át tudott váltani Teysuno-ra, és folytatni tudta a kezelést a kezelési kombinációtól függetlenül; e betegek 8%-ánál tért vissza a kardiotoxicitás (1. fokozatú minden esetben). Ezzel a váltással a betegek 100%-a be tudta fejezni a tervezett kemoterápiát. A metasztatikus betegségben szenvedő végbél- és vastagbélrákos betegeknél a teljes túlélés mediánja 26 hónap (95%-os CI: 22–31), az 5 éves túlélési arány pedig 12% volt.

Egy retrospektív kohorszvizsgálatban, melyben a holland vastagbélrák-regiszterben (PLCRC) szereplő 47 áttétes végbél- és vastagbélrákos beteg S-1-re váltott capecitabin-indukálta kéz-láb-szindróma (n=36) vagy kardiotoxicitás (n=10) miatt, a capecitabin-kezelés megkezdésétől a betegség első dokumentált progressziójáig eltelt idő mediánja az S-1 kezelés megkezdése után

414 nap volt (95%-os CI: 332–568 nap).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A ciszplatinnal kombinációban adott Teysuno egy- és többdózisú farmakokinetikáját (PK) három vizsgálatban értékelték. Tizenhét további PK vizsgálatot végeztek a releváns adagolási séma monoterápiában történő alkalmazásával. Az összes vizsgálatot rákos betegek bevonásával végezték.

Felszívódás

Emberben a Teysuno 50 mg-os (a tegafur tartalomban kifejezve) egyszeri dózisának beadását követően (1,56–2,10 m² testfelületű típusos beteg esetében körülbelül 30 mg/m²; N = 14), a Teysuno T_{max}-értéke a tegafur esetében 0,5 óra, a gimeracil esetében 1,0 óra, az oteracil esetében pedig 2,0 óra volt, az átlag ± szórás (SD) AUC_{0-inf} és C_{max}-érték a tegafur esetében 14 595 ± 4340 ng×h/ml, illetve 1762 ± 279 ng/ml, a gimeracil esetében 1884 ± 640 ng×h/ml, illetve 452 ± 102 ng/ml, az oteracil esetében pedig 556 ± 281 ng×h/ml, illetve 112 ± 52 ng/ml volt. Az 5-FU medián T_{max}-értéke 2,0 óra volt, az átlagos AUC_{0-inf} 842 ± 252 ng×h/ml, a C_{max} 174 ± 58 ng/ml. A tegafur, a gimeracil, az oteracil és az 5-FU szintje az adag beadása után 10 órán át volt mérhető. A tegafur, a gimeracil és az oteracil esetén 30 mg/m²-es adagok beadása után a dinamikus egyensúlyi állapot legkésőbb a 8. napra kialakul.

Több dózis beadása után (30 mg/m², a tegafur tartalomban kifejezve, naponta kétszer, 14 napon át; N = 10) a T_{max} a tegafur esetében 0,8, a gimeracil esetében 1,0, az oteracil esetében pedig 2,0 óra volt, a vonatkozó átlag ± SD AUC_(0-12h) és C_{max} a tegafur esetében 19 967 ± 6027 ng×h/ml, illetve 2970 ± 852 ng/ml, a gimeracil esetében 1483 ± 527 ng×h/ml, illetve 305 ± 116 ng/ml, az oteracil esetében pedig 692 ± 529 ng×h/ml, illetve 122 ± 82 ng/ml volt. Az 5-FU medián T_{max}-értéke 2,0 óra volt, az átlagos AUC_(0-12h) 870 ± 405 ng×h/ml, a C_{max} 165 ± 62 ng/ml.

A Teysuno étkezés utáni beadása az éhgyomorra történő alkalmazáshoz képest körülbelül 71%-ra csökkent AUC_{0-inf}-értéket eredményezett az oteracil, és körülbelül 25%-ra csökkent értéket a gimeracil esetében. Protonpumpa-gátló (proton pump inhibitor – PPI) együttes alkalmazása csökkentette az étkezés oteracil farmakokinetikai profiljára gyakorolt hatást, de nem eléggé ahhoz, hogy teljes mértékben kiküszöbölje az étkezés hatását. Az 5-FU esetében étkezés után 15%-os csökkenés következett be az AUC_{0-inf}-értékben az éhgyomri állapothoz képest, a tegafur-expozíciót pedig nem befolyásolta az étkezés (az étkezés hatásának hiányát bizonyítva ezzel).

Az 5-FU esetében az átlagos AUC_{0-inf} és C_{max} körülbelül 3-szor nagyobb volt a Teysuno (a tegafur tartalomban kifejezve 50 mg) beadása után, mint a tegafur önmagában történő beadása után (800 mg), míg az 5-FU metabolit α-fluoro-β-alanin (FBAL) esetében az értékek körülbelül 15–20-szor alacsonyabbak voltak a Teysuno beadása után mint tegafur beadása után.

A Teysuno oteracil összetevője nem befolyásolta az 5-FU, a tegafur, a gimeracil, a FBAL vagy az uracil farmakokinetikai profilját. A gimeracil összetevő nem befolyásolta a tegafur farmakokinetikai profilját.

Eloszlás

Az oteracilnak 8,4%-a, a gimeracilnak 32,2%-a, a tegafurnak pedig 52,3%-a kötődik fehérjéhez. Humán szérumban a proteinkötés a 0,1–1,0 µg/ml tartományban az oteracil, a gimeracil és az 5-FU esetén, illetve a 1,2–11,8 µg/ml tartományban a tegafur esetén nem volt koncentrációfüggő.

A Teysuno radioaktív anyaggal jelölt összetevőinek eloszlására vonatkozóan nincsenek klinikai adatok. Bár a Teysuno intravénás alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok, az eloszlási térfogat azonban a látszólagos eloszlási térfogattól és a vizelettel történő kiválasztás adataiból becsülve nagyjából 16 l/m²-re tehető a tegafur, 17 l/m²-re a gimeracil, és 23 l/m²-re az oteracil esetében.

Biotranszformáció

A tegafur esetében a fő metabolikus út a máj CYP2A6 enzimén keresztül 5-FU-lá történő átalakulás, míg a gimeracil stabil volt humán májhomogenizátumban (S9 frakció) adenozin-3'-foszfát-5'-foszfoszulfát lítium sóval (PAPS; a szulfotranszferáz egyik kofaktora) vagy nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfáttal (NADPH). *In vitro* vizsgálatok eredményei alapján az oteracil egy része a gyomorváladékban nem enzimatis úton lebomlik 5-azauracillá (5-AZU), majd az emésztőcsatornában átalakul cianursavvá (CA). Az 5-AZU és a CA nem gátolja az OPRT enzimaktivitását. Az alacsony permeabilitása miatt az oteracilból csak kis mennyiség metabolizálódik a májban.

Humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálat eredményei szerint sem a tegafur, sem a gimeracil, sem az oteracil nem mutatott releváns gátló hatásokat a vizsgált citokróm P450 izoenzimek (vagyis a CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A4) aktivitására.

Humán primer hepatocytá-tenyészetekkel végzett *in vitro* vizsgálat azt mutatta, hogy a tegafur (0,7–70 μM), a gimeracil (0,2–25 μM) és az oteracil (0,04–4 μM) egyáltalán nem, vagy csak kismértékű indukáló hatást fejtett ki a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4/5 enzimek metabolikus aktivitására.

Klinikai vizsgálatokban a plazma uracilkoncentrációját alkalmazva a DPD-aktivitás meghatározására, nem volt számottevő változás a plazma uracilkoncentrációjában 800 mg tegafur egyszeri dózisának alkalmazása után, míg a plazma uracilkoncentrációja kifejezetten emelkedett a Teysuno 50 mg-os egyszeri adagjának beadása után (a DPD gimeracil általi gátlását tükrözve). Emberben a Teysuno egydózisú (50 mg) és többdózisú (30 mg/m² naponta kétszer) alkalmazása után egyaránt a DPD gátlását tükröző maximális uracilkoncentrációkat figyeltek meg az adag beadása után körülbelül 4 órával. Hasonló gátlás volt megfigyelhető egy és több adag beadása után. Az uracil plazmakoncentrációja az adag beadását követően körülbelül 48 óra elteltével tért vissza a kiindulási szintre, a DPD gimeracil általi gátlásának reverzibilitását jelezve.

Elimináció

Emberben (az 5-FU „prodrugját”, tegafurt tartalmazó) Teysuno alkalmazását követően az 5-FU megfigyelt látszólagos terminális eliminációs felezési ideje ($T_{1/2}$) hosszabb (körülbelül 1,6–1,9 óra) volt, mint amiről korábban, az 5-FU intravénás alkalmazását követően beszámoltak (10–20 perc). A Teysuno egyszeri adagja után a $T_{1/2}$ értékek a tegafur esetében 6,7–11,3 óra, gimeracil esetében 3,1–4,1 óra, oteracil esetében pedig 1,8–9,5 óra között változtak.

A Teysuno egyszeri adagja után a beadott tegafurnak körülbelül 3,8–4,2%-a, a beadott gimeracilnak 65–72%-a, a beadott oteracilnak pedig 3,5–3,9%-a választódott ki változatlan formában a vizelettel. A metabolitok közül a beadott tegafurnak 9,5–9,7%-a választódott ki a vizelettel 5-FU formájában, és körülbelül 70–77%-a FBAL formájában, ami a beadott Teysuno-dózis körülbelül 83–91%-át teszi ki (össz tegafur + 5-FU + FBAL). A gimeracil nem befolyásolta a tegafur, a FBAL és az 5-FU renális clearance-ét Teysuno beadása után a tegafur önmagában történt alkalmazása után megfigyelhető clearance-hez képest.

Linearitás/non-linearitás

Egy japán fázis I. vizsgálatban, amelyben 5 dóziscsoportot alkalmaztak 25–200 mg/szervezet adagokkal, dózisarányos növekedés volt tapasztalható a tegafur-, a gimeracil- és az oteracil-expozícióban. Az 5-FU-expozícióban bekövetkezett növekedés azonban tendenciózusan nagyobb volt a tegafur-dózis növeléséhez képest arányos mértékűnél.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

A Teysuno összetevőinek és metabolitjainak populációs farmakokinetikai elemzése során értékelték a különböző tényezők, köztük a nem, az életkor, az étkezés, az etnikai hovatartozás (fehér vs. ázsiai), a vesefunkció és a májfunkció hatását 315 beteg esetében. A vesefunkció – amelyet a kreatinin-clearance tükröz – volt az elsődleges tényező, amely a gimeracil és az 5-FU expozícióját befolyásolta. A vesefunkció romlásával az 5-FU egyensúlyi expozíciója növekedett. Ez az elemzés azt is bizonyította, hogy az életkor előrehaladtával a Teysuno farmakokinetikájában megfigyelt változások

tendenciája összefüggésben volt a kreatinin-clearance alapján mért vesefunkció változásával.

Vesekárosodás

A Teysuno-monoterápia egyik fázis I. vizsgálatában, melynek során az összetevők és metabolitok farmakokinetikáját normál és károsodott veseműködésű betegek esetében vizsgálták, azoknál az enyhe vesekárosodásban (CrCl 51-80 ml/perc) szenvedő betegeknél, akik ugyanazt a 30 mg/m²-es dózist kapták monoterápiában naponta kétszer (a monoterápia esetén maximálisan tolerálható dózis), mint a normál veseműködésű CrCl >80 ml/perc) betegek, az 5-FU átlagos AUC_{0-inf} értéke emelkedett a normál betegekhez képest. Azok a közepesen súlyos vesekárosodásban (CrCl 30-50 ml/min) szenvedő betegek, akik csökkentett, 20 mg/m²-es dózist kaptak naponta kétszer, nem mutatottak szignifikáns növekedést a 5-FU átlagos AUC_{0-inf} értékében a normál veseműködésű csoporthoz képest. Ebben a vizsgálatban az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az 5-FU-expozíció emelkedése a populációs farmakokinetikai elemzés szimulációjának eredményeivel együtt arra utal, hogy a Teysuno naponta kétszer alkalmazott 25 mg/m²-es adagjával ugyanolyan 5-FU plazmakoncentrációk érhetők el, mint a monoterápiában naponta kétszer 30 mg/m²-es adagot kapó normál veseműködésű betegeknél, vagy a naponta kétszer 20 mg/m²-os adagot kapó, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A súlyos vesekárosodásban (CrCl < 30 ml/perc) szenvedő csoport számára napi egyszer 20 mg/m² csökkentett dózisu Teysuno alkalmazását követően az 5-FU egyszeri dózissra vonatkozó AUC_{0-inf} és többszöri dózissra vonatkozó AUC_{0-τ} értéke körülbelül kétszerese volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő csoportban, mint a napi kétszer 30 mg/m²-es adagot kapó normál veseműködésű csoportban. Ennek alapján hasonló napi 5-FU-expozíció várható a két csoportban, mivel a súlyos vesekárosodásban szenvedő csoport esetén az expozíció a Teysuno napi egyszeri alkalmazása alapján jön létre, míg a normál veseműködésű csoportban a Teysuno napi kétszeri alkalmazása alapján. Meg kell azonban jegyezni, hogy a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek körében az 5-FU expozíció az ilyen betegeknél a veseműködésben tapasztalható fluktuáció miatt változó és kiszámíthatatlanul magasabb lehet.

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a normál májműködésű betegekhez képest nem voltak jelentős különbségek az 5-FU, a tegafur, a gimeracil vagy a oteracil AUC-értékeiben naponta kétszer 30 mg/m² Teysuno egy- vagy több dózisának alkalmazása után. Egyszeri dózis beadása után a súlyos májkárosodásban szenvedő csoportban statisztikailag szignifikáns csökkenés következett be az 5-FU és a gimeracil C_{max} értékében a normál csoporthoz képest, de ezt a különbséget több dózis alkalmazása után nem figyelték meg.

Etnikai különbségek

Egy I. fázisú vizsgálat során értékelték a Teysuno monoterápia farmakokinetikáját ázsiai (kínai/maláj) és fehér (USA) betegek esetében. Az ázsiai betegek alacsonyabb CYP2A6-aktivitásával összhangban, az ázsiai csoportban magasabb volt a tegafur AUC₀₋₁₂ értéke, és hosszabb volt T_{1/2} értéke a fehér csoporthoz képest. A gimeracil és az uracil AUC₀₋₁₂ értékek hasonlóak voltak a két csoportban, ami arra utal, hogy a DPD gátlása hasonló volt az ázsiai és a fehér csoportok esetében.

Az

5-FU-expozícióban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között. Az ázsiai csoportban az oteracil AUC₀₋₁₂ körülbelül fele volt a fehér csoporténak, azonban ez a különbség a nagy egyéni variabilitás miatt nem volt statisztikailag szignifikáns.

Japán betegek bevonásával végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a CYP2A6*4 polimorfizmusa befolyásolja a Teysuno farmakokinetikáját. Bár a CYP2A6-variánsok a tegafur farmakokinetikai variabilitásával járnak, az 5-FU farmakokinetikai variabilitásának azonban a gimeracil AUC-értéke a fő meghatározója, amelyet a vesefunkció befolyásol. A III. fázisú (FLAGS) vizsgálatban a tegafur AUC-értéke szignifikánsan magasabb volt a CYP2A6*4 alléllal rendelkező betegeknél, az 5-FU AUC-értéke és a mellékhatások incidenciája tekintetében azonban nem figyeltek meg szignifikáns különbséget. Ezért az ázsiai és nyugati populációk CYP2A6 polimorfizmusában fennálló különbségek

várhatóan nem kulcsfontosságú meghatározói a maximális tolerálható dózis (MTD) populációk közötti különbségeinek. Teysunoval kezelt japán betegek CYP2A6*4/*4 genotípusára vonatkozóan rendelkezésre álló korlátozott adatok azonban az 5-FU-szintek szignifikáns mértékű csökkenésére utalnak ebben az alpopulációban. Erre az alpopulációra vonatkozóan nem adható dózissajánlás. Ez a CYP2A6*4 allél a fehér populációban ritka.

Gyermekek és serdülők

Nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a Teysuno-val gyermek betegek körében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok a gyorsan osztódó sejtpopulációkra citotoxikus hatást kifejtő (például anaemia), az immun- és emésztőrendszer funkciójának csökkenését, a spermatogenesis megzavarását, valamint a hím és nőstény reproduktív szervek atrófiáját okozó rákellenes gyógyszerek adásával tipikusan együtt járó elváltozásokat eredményeztek.

A Teysuno-val végzett kezelés a bőrre gyakorolt különböző hatásokat mutatott patkányban (a talppárnák és a farok keratosisa), valamint kutyában (börkeményedések és -erosiók). Ezenkívül ismételt adagolás után kutyákban a bőr hyperpigmentációját és corneahomályt, patkányokban pedig cataractát figyeltek meg. Ezek az elváltozások reverzibilisek voltak.

Nem figyelték meg, hogy a Teysuno befolyásolná a hím vagy nőstény patkányok termékenységet, ugyanakkor a készítmény a fogamzást követő bármely időpontban adva külső, visceralis és skeletalis magzati malformációk sorát eredményezte patkányban és nyúlban. Ezért klinikai dózisok mellett nagy a fejlődési toxicitás kockázata, elsősorban a tegafurnak (5-FU), kisebb mértékben pedig az oteracilnak tulajdoníthatóan.

A Teysuno sem patkányban, sem egérben nem volt karcinogén hatású. A Teysuno-t nem találták mutagén hatásúnak *in vitro* Ames-tesztben vizsgálva. A Teysuno *in vitro* kínai hörcsög tüdősejtekben klasztogén hatású, *in vivo* egér csontvelőben pedig gyengén klasztogén hatású volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Nátrium-lauril-szulfát
Talkum

Jelölőfesték

Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Indigókármin (E132)
Karnauba viasz
Fehérített sellak
Gliceril-monooleát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

42 db vagy 84 db kapszulát tartalmazó doboz, benne 14 kapszula, átlátszatlan PCTFE/PVC/Al buborékcsomagolásokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A kapszulákhoz történő hozzányúlás után kezet kell mosni!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának a dátuma: 2011. március 14

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. november 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYG(OK) MEGENEVEZÉSE

15 mg tegafurt, 4,35 mg glimeracilt és 11,8 mg oteracilt (káliumsó formájában) tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

42 db kapszula
84 db kapszula
126 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSIKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Nordic Group B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kemény kapszula
tegafur/gimeracil/oteracil

2. HATÓANYG(OK) MEGENEVEZÉSE

20 mg tegafurt, 5,8 mg glimeracilt és 15,8 mg oteracilt (káliumsó formájában) tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

42 db kapszula

84 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Nordic Group B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kemény kapszula
tegafur/gimeracil/oteracil

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Teysuno, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Teysuno szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Teysuno-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Teysuno-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Teysuno, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Teysuno hatóanyagai a tegafur, gimeracil és oteracil.

A Teysuno a fluoropirimidenek csoportjába, az úgynevezett daganatellenes szerek közé tartozik, amelyek leállítják a rákos sejtek növekedését.

A Teysuno-t orvos írhatja fel felnőttek

- előrehaladott gyomorrákjának kezelésére, és egy másikkdaganatellenes gyógyszerrel, a ciszplatinnal együtt kell szedni.
- Olyan vastagbél- és végbélrák kezelésére, amely elterjedt (áttét lépett fel), és amikor nem lehetséges folytatni a kezelést egy másik fluoropirimidinnel (a Teysuno-val azonos gyógyszer csoportba tartozó rákellenes kezelés) a kéz vagy a láb bőrét (kéz-láb-szindróma) vagy a szívet érintő mellékhatások miatt. Ezeknél a betegeknel a Teysuno-t önmagában vagy más rákellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Teysuno szedése előtt

Ne szedje a Teysuno-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a tegafurra, a gimeracilra, az oteracilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha más fluoropirimidin típusú rákellenes gyógyszert szed, például fluorouracilt és kapecitabint, vagy súlyos és nem várt reakciót tapasztalt fluoropirimidinekkel szemben,
- ha tudomása van arról, hogy a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) nevű enzim hiányában szenved (teljes DPD-hiány),
- ha terhes vagy szoptat,
- ha súlyos vérképzőszervi betegségben szenved,
- ha dialíziskezelést igénylő vesebetegségben szenved,
- ha jelenleg brivudin, herpesz zoster (bárányhimlő vagy övsömör) elleni kezelés alatt áll, vagy ha az elmúlt négy hét során ilyet kapott.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Teysuno-kezelés megkezdése előtt szóljon orvosának, amennyiben fennáll Önnél:

- vérképzőszervi betegség;
- vesebetegség;
- gyomor- és/vagy bélproblémák, például fájdalom, hasmenés, hányás és kiszáradás;
- szemproblémák, például „száraz szem” vagy fokozott könnyezés;
- a máj hepatitisz B-vírus által okozott, fennálló vagy korábbi fertőzése, mivel kezelőorvosa esetleg szorosabban akarja ellenőrizni Önt;
- a dihidropirimidin-dehidrogenáz enzim (DPD) aktivitásának részleges hiánya;
- van olyan családtagja, akinél fennáll a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzim részleges vagy teljes hiánya.

DPD-hiány: A DPD-hiány olyan genetikai állapot, amely általában nem vezet egészségügyi problémákhoz, csak ha Ön bizonyos gyógyszereket szed. Ha DPD-hiánya van és Teysuno-kezelésben részesül, fokozott a kockázata a súlyos mellékhatások kialakulásának (felsorolásuk a *4. Lehetséges mellékhatások* fejezetben található). A kezelés megkezdése előtt javasolt az Önt kivizsgálása a DPD-hiányra vonatkozóan. Ha az enzimaktivitás nem mutatható ki Önnél, akkor nem szabad Teysuno-t szednie. Ha az enzimaktivitása csökkent (részleges hiány), akkor a kezelőorvosa csökkentett dózist írhat fel Önnek. Súlyos és életet veszélyeztető mellékhatások akkor is kialakulhatnak azonban, ha a teszteredmények nem mutatnak ki DPD-hiányt

Gyermekek és serdülők

A Teysuno alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Teysuno

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tilos a brivudint (egy, az övsömör vagy a bárányhimlő kezelésére alkalmazott vírusellenes gyógyszer) a Teysuno-kezeléssel egyidejűleg szedni (beleértve azt a gyógyszermentes időszakot is, amikor nem szedi a Teysuno kapszulákat)! Amennyiben Önnek brivudint kell szednie, a brivudin elhagyását követően legalább 4 hetet kell várnia a Teysuno-kezelés megkezdése előtt. Lásd még a „Ne szedje a Teysuno-t” részt”.

Különösen óvatosnak kell lennie, ha az alábbiak bármelyikét szedi:

- egyéb fluoropirimidin-alapú gyógyszerek, például a gombaellenes flucitozin. A Teysuno nem helyettesíthető más, szájon át szedhető fluoropirimidin készítménnyel;
- a Teysuno-t aktiváló CYP2A6 enzim gátlói, például a tranilcipromin és a metoxszalén;
- folinsav (gyakran alkalmazzák kemoterápiában metotrexáttal együtt);
- vérhígító gyógyszerek: kumarinszármazék antikoagulánsok, például warfarin;
- epilepszia és remegés kezelésére szolgáló gyógyszerek, például fenitoin;
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszerek, például allopurinol.

A Teysuno egyidejű bevétele étellel és itallal

A Teysuno-t legalább egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell bevenni.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A kezelés megkezdése előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha terhes, úgy gondolja, hogy terhes, vagy terhességet tervez. Tilos szedni a Teysuno-t, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.

A Teysuno-val történő kezelés ideje alatt és azt követően 6 hónapig fogamzásgátlást kell alkalmazni. Ha ebben az időszakban teherbe esik, tájékoztatnia kell erről kezelőorvosát.

A Teysuno szedésének ideje alatt tilos szoptatni.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Teysuno kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel fáradtságot, hányingert vagy homályos látást okozhat. Ha bármilyen kétsége van, beszéljen kezelőorvosával.

A Teysuno laktózt (egy cukorfajtát) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Teysuno-t?

A Teysuno-t mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Kezelőorvosa közölni fogja Önnel, hogy mekkora adagot kell szednie, mikor kell bevennie és mennyi ideig kell szednie. A Teysuno dózisát kezelőorvosa az Ön testmagassága és testtömege alapján fogja meghatározni. Kezelőorvosa csökkentheti az adagot, amennyiben túl súlyos mellékhatások jelentkeznek Önnél.

A Teysuno kapszulákat vízzel, legalább egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell lenyelni. A Teysuno-t naponta kétszer (reggel és este) kell bevenni.

Gyomorrák esetén:

A Teysuno kapszulákat általában 21 napon át kell szedni, amit 7 napos szünet követ (amikor nem kell kapszulát bevenni). Ez a 28 napos időszak egy kezelési ciklus. A ciklusok ismétlődnek.

A Teysuno-t egy másik, ciszplatin nevű rákellenes gyógyszerrel együtt adják. A ciszplatint 6 kezelési ciklus után leállítják. A Teysuno szedését a ciszplatin leállítását követően is lehet folytatni.

Olyan vastagbél- és végbélrák kezelésére, amely elterjedt:

A Teysuno-kapszulát általában 14 napig kell szedni, ezt 7 napos szünet követi (ekkor nem kell kapszulát bevenni). Ez a 21 napos időszak egy kezelési ciklus. A ciklusok ismétlődnek.

A Teysuno más rákellenes gyógyszerekkel (ciszplatin, oxaliplatin, irinotekán vagy bevacicumab) együtt is adható, ez az Ön kezelésétől függ.

Ha az előírtnál több Teysuno-t vett be

Ha az előírtnál több kapszulát vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni a Teysuno-t

Ne vegye be egyáltalán a kihagyott adagot, és Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ehelyett folytassa a gyógyszer szedését a szokásos módon, és beszélje meg orvosával.

Ha abbahagyja a Teysuno szedését

A Teysuno szedésének abbahagyása nem okoz mellékhatásokat. Ha vérhígító vagy epilepszia elleni gyógyszereket szed, a Teysuno szedésének abbahagyása után szükségessé válhat, hogy kezelőorvosa módosítsa ezek adagját.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Teysuno is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Míg néhány tünetről maguk a betegek is könnyen megállapítják, hogy azok mellékhatások, bizonyos egyéb tünetek észleléséhez vérvizsgálat szükséges. Kezelőorvosa meg fogja

ezt beszélni Önnel, és elmagyarázza a kezelés lehetséges kockázatait és előnyeit.

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- **Hasmenés, hányinger, hányás, székrekedés**
 - Ha egy nap több mint 4-szer, vagy az éjszaka közepén van hasmenése, vagy hasmenéssel kísért szájfekélyeket tapasztal, **hagyja abba a Teysuno szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**
 - Ha hasmenése van, kerülje a magas rosttartalmú, zsíros és fűszeres ételeket.
 - Étkezések között fogyasszon bőségesen folyadékot az elvesztett folyadék pótlására, és hogy megelőzze a kiszáradást, az alacsony vértérfogatot, valamint a sók és kémiai anyagok egyensúlyának felborulását a vérben.
 - Ha hányingere van, és kihányt egy gyógyszeradagot, feltétlenül szóljon orvosának. Ne pótolja a kihányt adagot.
 - Ha 24 órán belül kettőnél több alkalommal hány, **hagyja abba a Teysuno szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**
 - A hányinger és hányás enyhítése érdekében:
 - ha hányingere van, fekdődjön le, és lélegezzen mélyeket!
 - kerülje a szoros ruházatot!
- Vérszegénységhez (anémia) vezető **alacsony vörösvértestszám**
 - Olyan tüneteket tapasztalhat, mint például hideg kéz és láb, sápadtság, kábaság, fáradtság, légszomj.
 - Ha a fenti tünetek közül bármelyiket tapasztalja, próbáljon meg kevesebbet dolgozni, sokat aludjon és pihenjen.
- **Alacsony fehérvérsejtszám**, ami súlyos helyi (például szájüregi, tüdő, vizelet) fertőzések vagy a vér fertőzéseinek fokozott kockázatához vezet
 - A következő tünetei lehetnek: láz, hidegrázás, köhögés, torokfájás.
 - Ha 38,5 °C-os vagy magasabb láza van, **hagyja abba a Teysuno szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**
 - A fertőzések megelőzése érdekében kerülje a zsúfolt helyeket, hazaérve gargalizáljon, és mosson kezet étkezések előtt, valamint a fürdőszoba használata előtt és után.
- **Alacsony vérlemezkesszám**, ami fokozott vérzékenységi hajlamot okozat
 - Ha vérzést tapasztal a bőrén, a szájüregében (fogmosás után), az orrából, a légutakból, a gyomrából, a beléből, stb., **hagyja abba a Teysuno szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**
 - A vérzés megelőzése érdekében kerülje a nehéz munkát és a megerőltető sportokat, hogy elkerülje a sérüléseket és véraláfutásokat. A bőre védelme érdekében viseljen laza ruházatot. Óvatosan mosson fogat és fújjon orrot.
- **Az étvágytalanság** fogyáshoz és kiszáradáshoz vezethet
 - Ha nem eszik és/vagy nem iszik elég vizet, kiszáradhat.
 - A kiszáradásnak a következő tünetei lehetnek: szájszárazság, gyengeség, száraz bőr, szédülés, görcsök.
 - Próbáljon meg gyakran, kis adagokat fogyasztva étkezni. Kerülje a zsíros és erős szagú ételeket. Ha nem éhes, akkor is egyen amennyit csak bír, hogy jól táplált maradjon.
 - Ha fáradt, lázas és eközben étvágytalan is, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- **Az idegeket érintő rendellenességek**
 - Tapasztalhat zsibbadást, bizsergést, fájdalmat, szokatlan érzést, izomgyengeséget, remegést vagy mozgási problémákat.
- **Gyengeség és fáradtság**, ami lehet más gyógyszerek által okozott mellékhatás.

Egyéb gyakori mellékhatás (100-ból 1–10 beteget érinthet):

- **Idegek:** fejfájás, szédülés, álmatlanság, megváltozott ízézés;
- **Szem:** szemproblémák, fokozott vagy csökkent könnyezés, kellemetlen érzés, látási zavarok, a szem „felhólyagosodásával” járó súlyos betegség, a szem felszínét borító réteg pusztulása (a szaruhártya eróziója);
- **Fül:** hallásproblémák;

- **Vérerek:** magas vagy alacsony vérnyomás, vérrögök a lábban és a tüdőben;
- **Tüdő és orrjáratok:** légszomj, köhögés;
- **Belek és száj:** szájszárazság, fekélyek a szájbán, torokban és nyelőcsőben, csuklás, hasi fájdalom, emésztési zavar, gyomor- vagy bélgyulladás, a gyomor, a vékonybél vagy a vastagbél átlyukadása (perforáció);
- **Máj:** a szem és bőr sárgás elszíneződése, változások a májműködést mutató vérvizsgálati eredményekben;
- **Bőr:** hajhullás, viszketés, kiütés (vagy bőrgyulladás, bőrreakció), száraz bőr, a kéz és láb reakciói (a láb és/vagy kéz fájdalma, duzzanata és kipirosodása), pigmentfoltok megjelenése a bőrön;
- **Vese:** csökkent mennyiségű vizelet, változások a veseműködést mutató vérvizsgálati eredményekben, vesekárosodás és veseelégtelenség;
- **Egyéb:** hidegrázás, testtömeg-csökkenés, duzzanat egyes területeken és csont- és izomfájdalom.

Nem gyakori mellékhatás (1000-ből 1–10 beteget érinthet):

- **Szellemi funkciók:** olyan dolgok látása és hallása, amelyek valójában nincsenek ott, személyiségváltozás, képtelenség az egy helyben ülésre, zavartság, idegesség, depresszió, szexuális funkciózavar;
- **Idegi:** hangképzési rendellenesség, a beszéd- és szövegértési képesség elvesztése, memóriaproblémák, bizonytalan járás, egyensúlyzavarok, a test egyoldali gyengesége, aluszékonyság, ideggyulladás, a szaglászavara, agyi működészavar, ájulás, eszméletvesztés, szélütés, görcsrohamok;
- **Szem:** viszkető és vörös szemek, allergiás reakciók a szemben, csüngő felső szemhéj;
- **Fül:** forgó jellegű szédülés, fül dugulás, kellemetlen érzés a fülben;
- **Szív:** szívritmuszavar vagy gyors szívverés, mellkasi fájdalom, folyadékgyülem a szív körül, szívroham, szívelégtelenség;
- **Vérerek:** vénagyulladás, hóhullám;
- **Tüdő és orrjáratok:** orrfolyás, hangképzési rendellenesség, orrdugulás, a garatnyálkahártya vérbősége, szénanátha;
- **Belek és száj:** a gyomortartalom visszafolyása a nyelőcsőbe (gastroözofágális reflux), fokozott nyáltermelés, fokozott böfögés, ajakgyulladás, gyomor- és bélrendszeri betegségek, szájüregi fájdalom, a nyelőcsőizmok rendellenes összehúzódásai, gyomor- és bélelzáródás, gyomorfekély, a hasüreg mögötti szövetek hegesedése (retroperitoneális fibrózis), könnyen megrepedő vagy letörő fogak, nyelési nehézség, a nyálmirigyek rendellenessége, aranyér;
- **Bőr:** bőr színének kifakulása, hámló bőr, fokozott szőrnövekedés, körömszugarodás, fokozott verejtékezés;
- **Általános:** az általános állapot romlása, testsúlygyarapodás, bőrpír és duzzanat az injekció helyén, tumoros fájdalom és tumorvérzés, többszervi elégtelenség;
- **Változások a vérvizsgálati eredményekben:** magas vércukorszint, magas vérzsír szint, változás a vér alvadási idejében, magas vörösvérsejtszámok, alacsony vagy magas fehérjeszint;
- **Egyéb:** gyakori vizelés, véres vizelet, nyakfájás, hátfájás, emlőfájdalom, izomfeszülés vagy -görcs, ízületi duzzanat, kellemetlen érzés a végtagokban, izomgyengeség, ízületi gyulladás és fájdalom.

Ritka mellékhatás (10 000-ből 1–10 beteget érinthet) és nagyon ritka mellékhatás (10 000-ből kevesebb mint 1 beteget érinthet):

- akut májelégtelenség;
- hasnyálmirigy-fertőzés;
- az izomszövet lebomlása;
- a szaglászavara;
- napallergia;
- általában fokozott véralvadás és vérzés;
- az agy fehérállományát érintő betegség;
- súlyos betegség, amely a bőr, a száj és az ivarszervek nyálkahártyájának felhólyagosodásával jár;

- hepatitisz B-fertőzés visszatérése (reaktíválódása), ha korábban hepatitisz B fertőzése volt (a máj fertőzése).

Ha bármely mellékhatást észleli, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát.

Ha bármelyik mellékhatás súlyossá válik, hagyja abba a Teysuno szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Teysuno-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A külső dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható vagy EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Teysuno?

- A készítmény hatóanyagai a tegafur, a gimeracil és az oteracil.
15 mg tegafurt, 4,35 mg glimeracilt és 11,8 mg oteracilt (monokálium formájában) tartalmaz kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
A kapszula tartalma: laktóz-monohidrát, magnézium-szterarát.
Kapszulahéj: zselatin, vörös vas-oxid (E172), titán-oxid (E171), nátrium-lauril-szulfát, talkum
Festék: Vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid, indigókármin (E132), karnauba viasz, fehértett sellak, glicerin-monooleát.

Milyen a Teysuno külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A kemény kapszula fehér testtel és szürke „TC448” felirattal ellátott átlátszatlan barna tetővel rendelkezik. A kemény kapszulák 14 db-os buborékcsomagolásban találhatók.

Dobozonként 42 db, 84 db vagy 126 db kapszulát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Nordic Pharma B.V
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Hollandia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei található az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kemény kapszula tegafur/gimeracil/oteracil

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Teysuno, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Teysuno szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Teysuno-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Teysuno-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Teysuno, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Teysuno hatóanyagai a tegafur, gimeracil, és oteracil.

A Teysuno a fluoropirimidenek csoportjába, az úgynevezett daganatellenes szerek közé tartozik, amelyek leállítják a rákos sejtek növekedését.

A Teysuno-t orvos írhatja fel felnőttek

- előrehaladott gyomorrákjának kezelésére, és egy másik daganatellenes gyógyszerrel, a ciszplatinnal együtt kell szedni.
- Olyan vastagbél- és végbélrák kezelésére, amely elterjedt (áttét lépett fel), és amikor nem lehetséges folytatni a kezelést egy másik fluoropirimidinnel (a Teysuno-val azonos gyógyszercsoportba tartozó rákellenes kezelés) a kéz vagy a láb bőrét (kéz-láb-szindróma) vagy a szívet érintő mellékhatások miatt. Ezeknél a betegeknel a Teysuno-t önmagában vagy más rákellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Teysuno szedése előtt

Ne szedje a Teysuno-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a tegafurra, a gimeracilra, az oteracilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha más fluoropirimidin típusú rákellenes gyógyszert szed, például fluorouracilt és kapecitabint, vagy súlyos és nem várt reakciót tapasztalt fluoropirimidinekkel szemben,
- ha tudomása van arról, hogy a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) nevű enzim hiányában szenved (teljes DPD-hiány),
- ha terhes vagy szoptat,
- ha súlyos véréképzőszervi betegségben szenved,
- ha dialíziskezelést igénylő vesebetegségben szenved,
- ha jelenleg brivudin, herpesz zoster (bárányhimlő vagy övsömör) elleni kezelés alatt áll, vagy

az elmúlt négy hét során ilyet kapott.

A Teysuno fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A Teysuno-kezelés megkezdése előtt szóljon orvosának, amennyiben fennáll Önnél:

- vérképzőszervi betegség;
- vesebetegség;
- gyomor- és/vagy bélproblémák, például fájdalom, hasmenés, hányás és kiszáradás;
- szemproblémák, például „száraz szem” vagy fokozott könnyezés;
- a máj hepatitisz B-vírus által okozott, fennálló vagy korábbi fertőzése, mivel kezelőorvosa esetleg szorosabban akarja ellenőrizni Önt;
- a dihidropirimidin-dehidrogenáz enzim (DPD) aktivitásának részleges hiánya;
- van olyan családtagja, akinek a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzim részleges vagy teljes hiánya van.

DPD-hiány: A DPD-hiány olyan genetikai állapot, amely általában nem vezet egészségügyi problémákhoz, csak ha Ön bizonyos gyógyszereket szed. Ha DPD-hiánya van és Teysuno kezelésben részesül, fokozott a kockázata a súlyos mellékhatások kialakulásának (felsorolásuk a 4. *Lehetséges mellékhatások* fejezetben található). A kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy vizsgálják ki Önt a DPD-hiányra vonatkozóan. Ha az enzimaktivitás nem mutatható ki Önnél, nem szabad Teysuno-t szednie. Ha az enzimaktivitás csökkent (részleges hiány), akkor a kezelőorvosa csökkentett dózist írhat fel Önnek. Súlyos és életet veszélyeztető mellékhatások akkor is kialakulhatnak azonban, ha a teszteredmények nem mutatnak ki DPD-hiányt.

Gyermekek és serdülők

A Teysuno alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Teysuno

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tilos a brivudint (egy, az övsömör vagy a bárányhimlő kezelésére alkalmazott vírusellenes gyógyszer) a Teysuno-kezeléssel egyidejűleg szedni (beleértve azt a gyógyszermentes időszakot is, amikor nem szedi a Teysuno kapszulákat)! Amennyiben Önnek brivudint kell szednie, a brivudin elhagyását követően legalább 4 hetet kell várnia a Teysuno-kezelés megkezdése előtt. Lásd még a „Ne szedje a Teysuno-t” részt”.

Különösen óvatosnak kell lennie, ha az alábbiak bármelyikét szedi:

- egyéb fluoropirimidin-alapú gyógyszerek, például a gombaellenes flucitozin. A Teysuno nem helyettesíthető más szájon át szedhető fluoropirimidin készítménnyel;
- a Teysuno-t aktiváló CYP2A6 enzim gátlói, például a tranilcipromin és a metoxszalén;
- folinsav (gyakran alkalmazzák kemoterápiában metotrexáttal együtt);
- vérhígító gyógyszerek: kumarinszármazék antikoagulánsok, például warfarin;
- epilepszia és remegés kezelésére szolgáló gyógyszerek, például fenitoin;
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszerek, például allopurinol.

A Teysuno egyidejű bevétele étellel és itallal

A Teysuno-t legalább egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell bevenni.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A kezelés megkezdése előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha terhes, úgy gondolja, hogy terhes, vagy terhességet tervez. Tilos szedni a Teysuno-t, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.

A Teysuno-val történő kezelés ideje alatt és azt követően 6 hónapig fogamzásgátlást kell alkalmazni.

Ha ebben az időszakban teherbe esik, tájékoztatnia kell erről kezelőorvosát.

A Teysuno szedésének ideje alatt tilos szoptatni.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Teysuno kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel a Teysuno fáradtságot, hányingert vagy homályos látást okozhat. Ha bármilyen kétsége van, beszéljen kezelőorvosával.

A Teysuno laktózt (egy cukorfajtát) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Teysuno-t?

A Teysuno-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Kezelőorvosa közölni fogja Önnel, hogy mekkora adagot kell szednie, mikor kell bevennie és mennyi ideig kell szednie. A Teysuno dózisát kezelőorvosa az Ön testmagassága és testtömege alapján fogja meghatározni. Kezelőorvosa csökkentheti az adagot, amennyiben túl súlyos mellékhatások jelentkeznek Önnél.

A Teysuno kapszulákat vízzel, legalább egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell lenyelni. A Teysuno-t naponta kétszer (reggel és este) kell bevenni.

Gyomorrák esetén:

A Teysuno-kapszulákat általában 21 napon át kell szedni, amit 7 napos szünet követ (amikor nem kell kapszulát bevenni). Ez a 28 napos időszak egy kezelési ciklus. A ciklusok ismétlődnek.

A Teysuno-t egy másik, ciszplatin nevű rákellenes gyógyszerrel együtt adják. A ciszplatin 6 kezelési ciklus után leállítják. A Teysuno szedését a ciszplatin leállítása után is lehet folytatni.

Olyan vastagbél- és végbélrák kezelésére, amely elterjedt:

A Teysuno-kapszulát általában 14 napig kell szedni, ezt 7 napos szünet követi (ekkor nem kell kapszulát bevenni). Ez a 21 napos időszak egy kezelési ciklus. A ciklusok ismétlődnek.

A Teysuno más rákellenes gyógyszerekkel (ciszplatin, oxaliplatin, irinotekán vagy bevacicumab) együtt is adható, ez az Ön kezelésétől függ.

Ha az előírtnál több Teysuno-t vett be

Ha az előírtnál több kapszulát vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni a Teysuno-t

Ne vegye be egyáltalán a kihagyott adagot, és Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ehelyett folytassa a gyógyszer szedését a szokásos módon, és beszélje meg orvosával.

Ha abbahagyja a Teysuno szedését

A Teysuno szedésének abbahagyása nem okoz mellékhatásokat. Ha vérhígító vagy epilepszia elleni gyógyszereket szed, a Teysuno szedésének abbahagyása után szükségessé válhat, hogy kezelőorvosa módosítsa ezek adagját.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Teysuno is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem

mindenkinél jelentkeznek. Míg néhány tünetről maguk a betegek is könnyen megállapítják, hogy azok mellékhatások, bizonyos egyéb tünetek észleléséhez vérvizsgálat szükséges. Kezelőorvosa meg fogja ezt beszélni Önnel, és elmagyarázza a kezelés lehetséges kockázatait és előnyeit.

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- **Hasmenés, hányinger, hányás, székrekedés**
 - Ha egy nap több mint 4-szer, vagy az éjszaka közepén van hasmenése, vagy hasmenéssel kísért szájfekélyeket tapasztal, **hagyja abba a Teysuno szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**
 - Ha hasmenése van, kerülje a magas rosttartalmú, zsíros és fűszeres ételeket.
 - Étkezések között fogyasszon bőségesen folyadékot az elvesztett folyadék pótlására, és hogy megelőzze a kiszáradást, az alacsony vértérfogatot, valamint a sók és kémiai anyagok egyensúlyának felborulását a vérben.
 - Ha hányingere van, és kihányt egy gyógyszeradagot, feltétlenül szóljon orvosának. Ne pótolja a kihányt adagot.
 - Ha 24 órán belül kettőnél több alkalommal hány, **hagyja abba a Teysuno szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**
 - A hányinger és hányás enyhítése érdekében:
 - ha hányingere van, feküdjön le, és lélegezzen mélyeket!
 - kerülje a szoros ruházatot!
- Vérszegénységhez (anémia) vezető **alacsony vörösvértestszám**
 - Olyan tüneteket tapasztalhat, mint például hideg kéz és láb, sápadtság, kábaság, fáradtság, légszomj.
 - Ha a fenti tünetek közül bármelyiket tapasztalja, próbáljon meg kevesebbet dolgozni, sokat aludjon és pihenjen.
- **Alacsony fehérvérsejtszám**, ami súlyos helyi (például szájüregi, tüdő, vizelet) fertőzések vagy a vér fertőzéseinek fokozott kockázatához vezet
 - A következő tünetei lehetnek: láz, hidegrázás, köhögés, torokfájás.
 - Ha 38,5°C-os vagy magasabb láza van, **hagyja abba a Teysuno szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**
 - A fertőzések megelőzése érdekében kerülje a zsúfolt helyeket, hazaérve gargalizáljon, és mosson kezet étkezések előtt, valamint a fürdőszoba használata előtt és után.
- **Alacsony vérlemezkesszám**, ami fokozott vérzékenységi hajlamot okozat
 - Ha vérzést tapasztal a bőrén, a szájüregében (fogmosás után), az orrából, a légutakból, a gyomrából, a beléből, stb., **hagyja abba a Teysuno szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**
 - A vérzés megelőzése érdekében kerülje a nehéz munkát és a megerőltető sportokat, hogy elkerülje a sérüléseket és vérálfutásokat. A bőre védelme érdekében viseljen laza ruházatot a bőre védelmére. Óvatosan mosson fogat és fújjon orrot.
- **Az étvágytalanság** fogyáshoz és kiszáradáshoz vezethet
 - Ha nem eszik és/vagy nem iszik elég vizet, kiszáradhat.
 - A kiszáradásnak a következő tünetei lehetnek: szájszárazság, gyengeség, száraz bőr, szédülés, görcsök.
 - Próbáljon meg gyakran, kis adagokat fogyasztva étkezni. Kerülje a zsíros és erős szagú ételeket. Ha nem éhes, akkor is egyen amennyit csak bír, hogy jól táplált maradjon.
 - Ha fáradt, lázas és eközben étvágytalan is, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- **Az idegeket érintő rendellenességek**
 - Tapasztalhat zsibbadást, bizsergést, fájdalmat, szokatlan érzést, izomgyengeséget, remegést vagy mozgási problémákat.
- Gyengeség és fáradtság, ami lehet más gyógyszerek által okozott mellékhatás.

Egyéb gyakori mellékhatás (100-ból 1–10 beteget érinthet):

- **Idegek:** fejfájás, szédülés, álmatlanság, megváltozott ízézés;
- **Szem:** szemproblémák, fokozott vagy csökkent könnyezés, kellemetlen érzés, látászavar, a szem „felhólyagosodásával” járó súlyos betegség, a szem felszínét borító réteg pusztulása (a

- szaruhártya eróziója);
- **Fül:** hallásproblémák;
- **Vérerek:** magas vagy alacsony vérnyomás, vérrögök a lábban és a tüdőben;
- **Tüdő és orrjáratok:** légszomj, köhögés;
- **Belek és száj:** szájszárazság, fekélyek a szájban, torokban és nyelőcsőben, csuklás, hasi fájdalom, emésztési zavar, gyomor- vagy bélgyulladás, a gyomor, a vékonybél vagy a vastagbél átlukadása (perforáció);
- **Máj:** a szem és bőr sárgás elszíneződése, változások a májműködést mutató vérvizsgálati eredményekben;
- **Bőr:** hajhullás, viszketés, kiütés (vagy bőrgyulladás, bőrreakció), száraz bőr, a kéz és láb reakciói (a láb és/vagy kéz fájdalma, duzzanata és kipirosodása), pigmentfoltok megjelenése a bőrön;
- **Vese:** csökkent mennyiségű vizelet, változások a veseműködést mutató vérvizsgálati eredményekben, vesekárosodás és veseelégtelenség;
- **Egyéb:** hidegrázás, testtömeg-csökkenés, duzzanat egyes területeken és csont-izomfájdalom.

Nem gyakori mellékhatás (1000-ből 1–10 beteget érinthet):

- **Szellemi funkciók:** olyan dolgok látása és hallása, amelyek valójában nincsenek ott, személyiségváltozás, képtelenség az egy helyben ülésre, zavartság, idegesség, depresszió, szexuális funkciózavar;
- **Idegi:** hangképzési rendellenesség, a beszéd- és szövegértési képesség elvesztése, memóriaproblémák, bizonytalan járás, egyensúlyzavarok, a test egyoldali gyengesége, aluszékonyosság, ideggyulladás, a szaglás zavara, agyi működészavar, ájulás, eszméletvesztés, szélütés, görcsrohamok;
- **Szem:** viszkető és vörös szemek, allergiás reakciók a szemben, csüngő felső szemhéj;
- **Fül:** forgó jellegű szédülés, fül dugulás, kellemetlen érzés a fülben;
- **Szív:** szívritmuszavar vagy gyors szívverés, mellkasi fájdalom, folyadékgyülem a szív körül, szívroham, szívelégtelenség;
- **Vérerek:** vénagyulladás, hóhullám;
- **Tüdő és orrjáratok:** orrfolyás, hangképzési rendellenesség, orrdugulás, a garatnyálkahártya vérbősége, szénanátha;
- **Belek és száj:** a gyomortartalom visszafolyása a nyelőcsőbe (gasztroözofágális reflux), fokozott nyáltermelés, fokozott böfögés, ajakgyulladás, gyomor- és bélrendszeri betegségek, szájüregi fájdalom, a nyelőcsőizmok rendellenes összehúzódásai, gyomor- és bélelzáródás, gyomorfekély, a hasüreg mögötti szövetek hegesedése (retroperitoneális fibrózis), könnyen megrepedő vagy letörő fogak, nyelési nehézség, a nyálmirigyek rendellenessége, aranyér;
- **Bőr:** bőr színének kifakulása, hámló bőr, fokozott szőrnövekedés, körömzsugorodás, fokozott verejtékezés;
- **Általános:** az általános állapot romlása, testsúlygyarapodás, bőrpír és duzzanat az injekció helyén, tumoros fájdalom és tumorvérzés, többszervi elégtelenség;
- **Változások a vérvizsgálati eredményekben:** magas vércukorszint, magas vérzsírszint, változás a vér alvadási idejében, magas vörsejtszámok, alacsony vagy magas fehérjesszint;
- **Egyéb:** gyakori vizelés, véres vizelet, nyakfájás, hátfájás, emlőfájdalom, izomfeszülés vagy -görcs, ízületi duzzanat, kellemetlen érzés a végtagokban, izomgyengeség, ízületi gyulladás és fájdalom.

Ritka mellékhatás (10 000-ből 1–10 beteget érinthet) és nagyon ritka mellékhatás (10 000-ből kevesebb mint 1 beteget érinthet):

- akut májelégtelenség;
- hasnyálmirigy-fertőzés;
- az izomszövet lebomlása;
- a szaglás elvesztése;
- napallergia;
- általánosan fokozott véralvadás és vérzés;
- az agy fehérállományát érintő betegség;

- súlyos betegség, amely a bőr, a száj és az ivarszervek nyálkahártyájának felhólyagosodásával jár;
- hepatitisz B-fertőzés visszatérése (reaktíválódása), ha korábban hepatitisz B fertőzése volt (a máj fertőzése).

Ha bármely mellékhatást észleli, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát.

Ha bármelyik mellékhatás súlyossá válik, hagyja abba a Teysuno szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Teysuno-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A külső dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható vagy EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Teysuno:

- A készítmény hatóanyagai a tegafur, a gimeracil és az oteracil.
20 mg tegafur, 5,8 mg glimeracil és 15,8 mg oteracil (monokálium formájában) kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
A kapszula tartalma: laktóz-monohidrát, magnézium-szterarát.
Kapszulahéj: zselatin, titán-oxid (E171), nátrium-lauril-szulfát, talkum
Festék: Vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), indigókármin (E132), karnauba viasz, fehérített sellak, glicerin-monooleát.

Milyen a Teysuno külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A kapszula teste és feje átlátszatlan fehér, a fején szürke „TC442” felirattal. A kemény kapszulák 14 db-os buborécsomagolásban találhatók.

Dobozonként 42 db vagy 84 db kapszulát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Nordic Pharma B.V
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Hollandia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Nordic Pharma (France)

Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00

info@nordicpharma.com

France

Nordic Pharma (France)

Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00

info@nordicpharma.com

Polska

AMRING FARMA SRL,

Tel. : +40 31 620 1204

RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Portugal

Nordic Pharma (France)

Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00

info@nordicpharma.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

AMRING FARMA SRL,
Tel. : +40 31 620 1204
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei találhatóak az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).