

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 15 mg af tegafúri, 4,35 mg af gimerasíli og 11,8 mg af óterasíli (sem einkalíum).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 70,2 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Meginhluti hylkisins er hvítur og ógagnsær og lokið ógagnsætt og brúnt með gráu áletruninni „TC448“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Teysuno er ætlað fullorðnum:

- til meðferðar við langt gengnu magakrabbameini þegar það er gefið ásamt cisplatíni (sjá kafla 5.1).sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með oxalíplatíni eða írínótekani, með eða án bevacízúmabs, til meðferðar á sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum þar sem áframhaldandi meðferð með öðru flúorópýrímídín lyfi er ekki möguleg vegna handa- og fótahækkennis eða eiturverkana á hjarta sem komu til undir viðbótarmeðferð eða samlhiða meinvörpum

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Teysuno skal aðeins ávísað af lækni sem hefur reynslu af meðferð krabbameinssjúklinga með æxlishefjandi lyfjum.

Ávísa skal sjúklingum lyfseðlum fyrir ógleðisstillandi lyfi og lyfi gegn niðurgangi.

Reikna þarf út líkamsyfirborð sjúklings að nýju og aðlaga skal skammtinn af Teysuno ef þyngd sjúklings eykst eða minnkar sem nemur $\geq 10\%$ af þeirri þyngd sem áður var notuð til að reikna út líkamsyfirborð og ef breytingin er greinilega ekki af völdum vökvasöfnunar.

Skammtar

Langt gengið magakrabbamein þegar gefið er ásamt cisplatíni

Ráðlagður staðlaður skammtur af Teysuno, sem gefið er ásamt cisplatíni, er 25 mg/m² (miðað við tegafúr innihald) tvisvar á dag, kvölds og morgna, í 21 dag samfelld og síðan 7 daga hvíld (1 meðferðarlota). Þessi meðferðarlota er endurtekin á 4 vikna fresti.

Staðlaðir og minnkaðir skammtar af Teysuno og cisplatíni eru sýndir í töflu 1 og útreikningar skammta af Teysuno miðað við líkamsyfirborð þegar það er gefið með cisplatíni eru í töflu 2.

Ráðlagður skammtur af cisplatíni samkvæmt þessari skammtaáætlun er 75 mg/m² með innrennsli í bláæð á fjögurra vikna fresti. Hætta skal notkun cisplatíns eftir 6 lotur án þess að hætta notkun Teysuno. Ef notkun cisplatíns er hætt áður en 6 lotum lýkur má hefja meðferð með Teysuno einu sér þegar skilyrðum fyrir því að hefja meðferð þess á ný er fullnægt.

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá meðferð með Teysuno ásamt cisplatíni og framkvæma skal mjög reglulega blóðrannsóknir, þar með talin próf á blóðkornum, lifrastarfsemi, nýrnastarfsemi og blóðsöltum. Hætta skal meðferð ef vart verður við versnun sjúkdóms eða óbærilegar eiturverkanir. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín hvað varðar viðbótar vökvagjöf fyrir meðferð.

Skammtar Teysuno við langt gengnu magakrabbameini

Tafla 1: Staðlaður skammtur og skammtaminnkanir sem eru leyfilegar fyrir Teysuno og/eða fyrir cisplatín við langt gengnu magakrabbameini

Lyf	Staðlaður skammtur (mg/m ²)		Skammtaminnkun 1 (mg/m ²)		Skammtaminnkun 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
og/eða					
Cisplatín	75	→	60	→	45
^a Miðað við tegafúr innihald.					

Skammtaútreikningar fyrir Teysuno við langt gengnu magakrabbameini

Tafla 2: Útreikningar á stöðluðum og minnkuðum skömmtum við langt gengnu magakrabbameini samkvæmt líkamsyfirborði (m²)

Teysuno skammtur	Hver skammtur í mg (hver skömmtun) ^a	Heildar dagsskammtur í mg ^a	Fjöldi hylkja fyrir hvern skammt (2 skammtar/dag)	
			15 mg hylki ^a (brúnt/hvít)	20 mg hylki ^a (hvít)
Staðlaður skammtur^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Fyrsta skammtaminnkun^a: í 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Önnur skammtaminnkun^a: í 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
Reiknið líkamsyfirborð (BSA) með tveimur tugasætum.				
^a Miðað við tegafúr innihald.				

Ristilkrabbamein með meinvörpum sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með oxalíplatíni eða írínótekani, með eða án bevacízúmabs, til meðferðar á þeim sem ekki geta haldið áfram meðferð með öðru flúorópýrímídín lyfi vegna handa- og fótaheilkennis eða eiturvekana á hjarta.

Ráðlagður skammtur við ristilkrabbameini með meinvörpum sem einlyfjameðferð er 30 mg/m² tvisvar daglega á dögum 1-14 með hléi einu sinni í viku (± bevacízúmab 7,5 mg/kg líkamsþyngdar á degi 1). Fyrir viðbótarmeðferð (með oxalíplatíni eða írínótekani), er ráðlagður skammtur 25 mg/m² tvisvar daglega daga 1-14 með hléi einu sinni í viku.

Skammtar Teysuno við ristilkrabbameini með meinvörpum

Tafla 3a: Staðlaðir og minnkaðir skammtar Teysuno sem einlyfjameðferð við ristilkrabbameini með meinvörpum

Lyf	Staðlaður skammtur (mg/m ²)		Fyrsta skammtaminnkun (mg/m ²)		Önnur skammtaminnkun (mg/m ²)
Teysuno	30a	→	25a	→	20a
ªMiðað við tegafúr innihald.					

Tafla 3b: Staðlaðir og minnkaðir skammtar Teysuno sem viðbótarmeðferð við ristilkrabbameini með meinvörpum

Lyf	Staðlaður skammtur (mg/m ²)		Fyrsta skammtaminnkun (mg/m ²)
Teysuno	25ª	→	20ª,ª
Og/eða			
Oxalíplatín ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Írínótekan ^{c,d}	150-225 ^f	→	180 ^e
ªMiðað við tegafúr innihald.			
^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. Manuscript Submitted 2021.			
^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 Þótt ráðlagður skammtur af írínótekani sé ekki þekktur og það notað samhliða Teysuno í skammtastærð milli 150-225 mg/m ² er mest reynsla af skammtastærðum af írínótekani milli 180-200 mg/m ²			
^g Ekki er hægt að gera nein tilmæli og skammtaminnkun verður háð upphafsskammti			

Útreikningar á Teysuno við ristilkrabbameini með meinvörpum

Tafla 4: Útreikningar á stöðluðum og minnkuðum skömmtum eftir líkamsyfirborði (m²) við ristilkrabbameini með meinvörpum

Teysuno skammtur	Stakur skammtur í mg (hver skammtur) ^a	Heildar daglegur skammtur í mg ^a	Fjöldi hylkja í hverjum skammti (2 skammtar á dag)	
			15 mg hylki ^a (brúnt/hvít)	20 mg hylki ^a (hvít)
Staðlaður skammtur: 30 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Fyrsta skammtaminnkun: í 25 mg/m²#				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Önnur skammtaminnkun: í 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1

Reiknið líkamsyfirborð (BSA) með tveimur tugasætum.

^a Miðað við tegafúr innihald.

Kwakman JJM ofl. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, *Annals of Oncology* 2017, 28; (6): 1288–93

25 mg/m² er ráðlagður skammtur við viðbótarmeðferð með oxalíplátíni eða írínótékani

Aðlögun meðan á meðferð stendur

Almennt

Meðhöndla skal eiturverkun vegna lyfjagjafar með Teysuno með einkennamiðaðri meðferð og/eða með því að rjúfa meðferð eða með skammtaminnkun. Fræða skal sjúklinga sem taka Teysuno um áhættu af meðferðinni og ráðleggja skal þeim að hafa tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við í meðallagi alvarlega eða alvarlega eiturverkun.

Ekki skal bæta upp fyrir skammta sem falla niður vegna eiturverkana; og ef sjúklingur kastar upp eftir töku skammts skal ekki bæta upp fyrir þann skammt.

Þegar búið er að minnka skammtinn af Teysuno skal ekki auka hann á ný.

Skilyrði fyrir breytingu á skömmtum Teysuno

Breyta skal skömmtum vegna eiturverkana í samræmi við töflur 1, 3, 5, 6 og 7. Framkvæma má í mesta lagi tvær skammtaminnkanir í röð fyrir hvert lyf, eins og lýst er á töflu 1 fyrir langt gengið magakrabbameini og töflu 3 fyrir ristilkrabbamein með meinvörpum, ef vart verður við eiturverkanir. Hver skammtaminnkun svarar til u.þ.b. 20-25 % minnkunar skammts.

Sjá töflu 2 hvað varðar nákvæman fjölda Teysuno hylkja sem gefa skal á hverju skammtastigi, ef um er að ræða langt gengið magakrabbamein.

Sjá töflu 4 hvað varðar nákvæman fjölda Teysuno hylkja sem gefa skal á hverju skammtastigi, ef um

er að ræða ristilkrabbamein með meinvörpum. Hvað varðar lágmarks skilyrði fyrir því að hefja meðferð með Teysuno á ný, sjá töflu 8.

Framkvæma má breytingar á skömmtum Teysuno vegna eiturverkana, þegar það er notað ásamt cisplatíni, á tvenna vegu.

Við 4 vikna meðferðarlotu

Aðeins skal gefa Teysuno á dögum 1 til 21 í hverri lotu, þ.e. ekki skal gefa meðferðina á dögum 22 til 28 í lotu. Ekki skal bæta upp fyrir meðferðardaga lotu sem fallið hafa niður þegar lyfjagjöf var stöðvuð vegna eiturverkana.

Meðan á meðferðarlotu stendur skal aðlaga skammta fyrir hvort lyfið sem talið er vera í orsakasamhengi við eiturverkanir, ef hægt er að greina slíkt. Ef bæði lyfin eru talin valda eiturverkunum eða ef ekki er mögulegt að greina þar á milli skal framkvæma skammtaminnkun fyrir bæði lyfin í samræmi við ráðlagða skammtaminnkunaráætlun.

Við upphaf næstu meðferðarlota

Ef nauðsynlegt þykir að seinka meðferð með annaðhvort Teysuno eða cisplatíni skal seinka lyfjagjöf beggja lyfja þar til skilyrðum fyrir að hefja meðferð á ný er fullnægt fyrir bæði lyfin, nema ef hætt er að nota annað lyfið fyrir fullt og allt.

Breytingar á skömmtum Teysuno vegna almennra aukaverkana, nema eiturverkana á blóð eða nýru

Tafla 5: Áætlun um skammtaminnkun fyrir Teysuno hvað varðar almennar meðferðartengdar eiturverkanir, nema eiturverkanir á blóð eða nýru

Eiturverkanastig ^a	Breytingar á skömmtum Teysuno í 21 dags meðferðarlotu	Aðlögun á skömmtum Teysuno fyrir næsta skammt / næstu lotu
Stig 1		
Hvaða tilvik sem er	Haldið áfram meðferð með sama skammti	Engin
Stig 2^{b,c}		
Hvaða tilvik sem er	Frestið meðferð fram að stigi 0 eða 1	Engin
Stig 3 eða hærra^c		
Fyrsta tilvik	Frestið meðferð fram að stigi 0 eða 1	Minnkið um 1 skammtaþrep frá fyrra þrepi
Annað tilvik	Frestið meðferð fram að stigi 0 eða 1	Minnkið um 1 skammtaþrep frá fyrra þrepi
Þriðja tilvik	Hættið meðferð	Hættið meðferð
^a Samkvæmt <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> staðli <i>Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute</i> , útgáfu 3.0. ^b Hvað varðar ógleði og/eða uppköst af stigi 2, skal veita bestu hugsanlegu meðferð gegn uppköstum áður en meðferð með Teysuno er hætt. ^c Læknirinn sem sér um meðferðina mun ákveða hvort sjúklingar skuli halda áfram meðferð án þess að skammtar séu minnkaðir eða meðferð stöðvuð vegna aukaverkana (burtséð frá stigi) sem ólíklegt er talið að reynist alvarlegar eða lífshættulegar (t.d. skalli, breytingar á kyngetu og húðþurrkur).		

Breytingar á skömmtum vegna eiturverkana á nýru

Mæla þarf kreatínín úthreinsun (CrCl) fyrir hverja lotu áður en meðferð hefst á degi 1.

Tafla 6: Breytingar á skömmtum Teysuno og cisplatíns í samræmi við gildi kreatínín úthreinsunar í upphafi meðferðarlotu.

Kreatínín úthreinsun	Breytingar á skömmtum Teysuno við upphaf meðferðarlotu	Breytingar á skömmtum cisplatíns við upphaf meðferðarlotu
≥ 50 ml/mín.	Engar breytingar á skömmtum	Engar breytingar á skömmtum
30 til 49 ml/mín.	Hefjið meðferð á einu þrepi af minnkuðum skammti	Hefjið cisplatín meðferð með 50 % skammtaminnkun frá síðustu lotu
< 30 ml/mín. ^a	Frestið meðferð þar til skilyrðum fyrir að hefja meðferð á ný er fullnægt (≥ 30 ml/mín.) og hefjið svo meðferð á einu þrepi af minnkuðum skammti	Frestið cisplatín meðferð þar til skilyrðum fyrir að hefja meðferð á ný er fullnægt (≥ 30 ml/min) og hefjið svo meðferð með 50 % skammtaminnkun frá síðustu lotu
^a Ekki er mælt með meðferð fyrir sjúklinga með CrCl <30 ml/mín. nema ávinningur af meðferð með Teysuno vegi greinilega þyngra en áhættan. Sjá leiðbeiningar í <u>Breytingar á skömmtum fyrir sérstaka sjúklingahópa / Skert nýrnastarfsemi.</u>		

Breytingar á skömmtum vegna eiturvekana á blóð

Tafla 7: Eiturverkanir á blóð sem krefjast frestunar á meðferð með Teysuno

Einingar	Daufkyrningar	Blóðflögur	Blóðrauði	Breytingar á skömmtum Teysuno
a.e.	< 0,5 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmól/l	Frestið meðferð þar til skilyrðum fyrir að hefja meðferð á ný er fullnægt (sjá töflu 8) og hefjið svo meðferð á einu þrepi af minnkuðum skammti.

Skilyrði fyrir því að meðferð með Teysuno sé hafin á ný

Tafla 8: Lágmarksskilyrði fyrir því að meðferð með Teysuno sé hafin á ný, hafi henni verið frestað vegna eiturvekunar

Önnur skilyrði en blóðfræðileg	Blóðfræðileg skilyrði
Grunngildi eða stig 1	Blóðflagnafjöldi ≥ 100 x 10 ⁹ /l
Útreiknuð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. ^a	Daufkyrningar ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l
	Blóðrauði ≥ 6,2 mmól/l
Reikna skal kreatínín úthreinsun í upphafi hverrar lotu áður en meðferð með Teysuno hefst á degi 1.	
^a Ekki er mælt með meðferð fyrir sjúklinga með CrCl <30 ml/mín. nema ávinningur af meðferð með Teysuno vegi greinilega þyngra en áhættan. Sjá leiðbeiningar í <u>Breytingar á skömmtum fyrir sérstaka sjúklingahópa / Skert nýrnastarfsemi.</u>	

Breytingar á skömmtum fyrir sérstaka sjúklingahópa

Skert nýrnastarfsemi

- Lítillega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 51 til 80 ml/mín.)
Ekki er mælt með neinni aðlögun á stöðluðum skammti hjá sjúklingum með lítillega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).
- Í meðallagi skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 til 50 ml/mín.)

Ráðlagður staðlaður skammtur hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi er 20 mg/m² tvisvar á dag (miðað við tegafúr innihald) (sjá kafla 4.8 og 5.2).

- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun minni en 30 ml/mín.)

Þrátt fyrir að búast megi við nokkuð svipaðri daglegri útsetningu fyrir 5-FU hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi við 20 mg/m² skammt einu sinni á dag og við 30 mg/m² skammt tvisvar á dag hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2), er ekki mælt með lyfjagjöf með Teysuno þar sem aukin hætta kann að vera á aukaverkunum á blóð og eitla nema ávinningur af meðferð vegi greinilega þyngra en áhættan (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjagjöf með Teysuno hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á skilun að halda (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Við báðum ábendingum er ekki mælt með neinni aðlögun á stöðluðum skammti hjá sjúklingum sem eru ≥ 70 ára (sjá kafla 4.8).

Hjá eldri og viðkvæmari sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum, **þar sem áframhaldandi meðferð með öðru flúorópýrímídín lyfi er ekki möguleg vegna handa- og fótaheilkennis eða eiturverkana á hjarta** er ráðlagður skammtur 20 mg/m² (lýst sem tegafúr innihaldi) tvisvar daglega, að morgni og að kvöldi, 14 sólarhringa í röð fylgt af 7 sólarhringa hvíld, til viðbótar við lækkaðan skammt af oxalíplatíni (100 mg/m² á degi 1 í þriggja vikna meðferðarlotu).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með aðlögun á stöðluðum skammti við báðar ábendingar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Kynþáttur

Ekki er mælt með aðlögun á stöðluðum skammti við báðar ábendingar hjá sjúklingum af asískum uppruna (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Þess vegna skal ekki gefa Teysuno börnum eða unglíngum yngri en 18 ára.

Lyfjagjöf

Hylkin skal taka inn með vatni minnst 1 klst. fyrir eða 1 klst. eftir máltíð (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum (tegafúr, gimerasíl og óterasíl) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1).
- Saga um alvarlegar og óvæntar aukaverkanir í tengslum við flúorópýrímídín meðferð.
- Þekktur alger skortur á díhýdrópýrímídín dehydógenasa (DPD) (sjá kafla 4.4).
- Meðganga og brjóstagjöf.
- Alvarleg beinmergsbæling (alvarleg hvítkornafæð, daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð; sjá töflu 7).

- Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á skilun að halda.
- Samhliða lyfjagjöf annarra flúórópýrímídína með Teysuno.
- Nýleg eða samhliða meðferð með brivúdíni (sjá kafla 4.4 og 4.5 um milliverkanir lyfja).
- Frábendingar gegn cisplatíni; oxalíplátín, írínótekan og bevacízumab, sjá samsvarandi fylgiseðil.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkanir sem krefjast breytinga á skömmtum eru meðal annars niðurgangur og þurrkur. Flestar aukaverkanir eru afturkræfar og hægt að meðhöndla þær með einkennamiðaðri meðferð, með því að rjúfa meðferð og með skammtaminnkunum.

Beinmergsbæling

Tilkynnt var um meðferðartengda beinmergsbælingu, ásamt daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi og blóðfrumnafæð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Teysuno samhliða cisplatíni. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með lágan hvítkornafjölda hvað varðar sýkingar og hættu á öðrum fylgikvillum daufkyrningafæðar og veita skal meðferð samkvæmt læknisfræðilegum ábendingum (t.d. með sýklalyfjum, kyrningavaxtarþætti [*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF]). Sjúklingar með lágan blóðflagnafjölda eru í aukinni hættu á blæðingu og fylgjast skal vandlega með þeim. Breyta skal skammtinum eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Endurvakning lifrabólgu B

Hætta er á endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem fá Teysuno og bera lifrabólgu B, eru neikvæðir fyrir HBc-mótefnavaka og jákvæðir fyrir HBc-mótefni, eða eru neikvæðir fyrir HBs-mótefnavaka og jákvæðir fyrir HBs-mótefni.

Áður en meðferð með Teysuno er hafin skal kanna hvort sjúklingurinn sé með sýkingu af völdum lifrabólgu B. Hafa skal samráð við sérfræðinga í lifrarsjúkdómum og meðferðum við lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem hafa greinst með lifrabólgu B í sermi (þ.m.t. þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá sjúklingum sem greinast með lifrabólgu B meðan á meðferð stendur. Fylgjast skal náð með einkennum virkrar sýkingar af völdum lifrabólguveiru B hjá einstaklingum sem þurfa meðferð með Teysuno og bera lifrabólguveiru B allan tímann meðan á meðferð stendur og að meðferð lokinni er mælt með eftirliti með lifrarstarfsemi eða ummerkjum um veiruna.

Niðurgangur

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með niðurgang og gefa skal þeim vökva og uppbótarmeðferð með söltum ef þeir fá vökvaskort. Gefa skal fyrirbyggjandi meðferð gegn niðurgangi eftir þörfum. Hefja skal venjulega meðferð gegn niðurgangi (t.d. lóperamíð) og gefa vökva/sölt í bláæð snemma þegar vart verður við niðurgang. Fresta skal skammti eða aðlaga hann ef vart verður við niðurgang af stigi 2 eða hærra, ef einkennin vara áfram þrátt fyrir fullnægjandi meðferð.

Vökvaskortur

Koma skal í veg fyrir eða leiðrétta vökvaskort og tengdar truflanir á blóðsöltum frá upphafi. Fylgjast skal vandlega með merkjum um þurrk hjá sjúklingum með lysterleysi, þróttleysi, ógleði, uppköst, niðurgang, munnbólgu og þarmastíflu. Vökvaskort skal meðhöndla með mikilli vökvagjöf og öðrum viðeigandi aðgerðum. Ef vart verður við vökvaskort af stigi 2 (eða hærra) skal fresta meðferð tafarlaust og vökvabúskapur leiðréttur. Ekki skal hefja meðferð á ný fyrir en vökvaskortur og undirliggjandi ástæður hans hafa verið meðhöndlaðar eða nægilegri stjórn hefur verið náð á þeim. Breyta skal skömmtum vegna aukaverkana eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á nýru

Meðferð með Teysuno ásamt cisplatíni getur tengst skammvinnri minnkun gauklasíunarhraða sem orsakast fyrst og fremst af þáttum sem eru ekki vegna starfsemi nýrna (t.d., þurrkur, ójafnvægi blóðsalta, o.s.frv). Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir af stigi 3 eða hærra, svo sem aukningu kreatíníns í blóði, minnkaða kreatínín úthreinsun, nýrnasjúkdóm vegna eiturverkana og bráða nýrnabilun hjá sjúklingum sem fengu Teysuno samhliða cisplatíni (sjá kafla 4.8). Til að hægt sé að greina breytingar á nýrnastarfsemi snemma í meðferðinni skal fylgjast náið með nýrnabreytum (t.d. kreatíníni í sermi og kreatínín úthreinsun). Ef vart verður við minnkun gauklasíunarhraða skal aðlaga skammta af Teysuno og/eða cisplatíni samkvæmt töflu 6 og beita viðeigandi stuðningsaðgerðum (sjá kafla 4.2).

Þurrkur og niðurgangur kunna að auka hættuna á eiturverkunum á nýru af völdum cisplatíns. Gefa skal mjög mikinn vökva (þvinguð þvagræsing) í samræmi við Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín til þess að draga úr hættu á eiturverkunum á nýru í tengslum við cisplatín meðferð.

Gimerasíl eykur útsetningu fyrir 5-flúorúrasi (5-FU) með því að hamla DPD, sem er megin ensímið hvað varðar umbrot 5-FU. Gimerasíl hreinsast fyrst og fremst út um nýru (sjá kafla 5.2); þannig að hjá sjúklingum með ónóga nýrnastarfsemi minnkar úthreinsun gimerasíls um nýru og útsetning fyrir 5-FU eykst þar með. Búast má við að eiturverkanir tengdar meðferð aukist eftir því sem útsetning fyrir 5-FU eykst (sjá kafla 5.2).

Alvarlega skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með lyfjagjöf með Teysuno hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þar sem aukin hætta kann að vera á aukaverkunum á blóð og eitla og möguleiki er á óvæntri aukinni útsetningu fyrir 5-FU vegna óstöðugrar nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum, nema ávinningur af meðferð vegi greinilega þyngra en áhættan (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Eiturverkanir á augu

Algengustu meðferðartengdu eiturverkanirnar á augu hjá sjúklingum í rannsóknum í Evrópu/Bandaríkjunum (ESB/BNA) sem fengu Teysuno samhliða cisplatíni voru táraraskanir (8,8%), svo sem aukin táramyndun, augnþurrkur og áunnin tárastífla (dacryostenosis) (sjá kafla 4.8).

Flestar aukaverkanir á augu munu hverfa eða batna ef hætt er að gefa lyfið og með viðeigandi meðferð (notkun gervitára, sýklalyfja í formi augndropa, ísetningu gler- eða sílíkonröra í tárdepil eða tárasmugu og/eða notkun gleraugna frekar en augnlinsa). Reynt skal að tryggja að aukaverkanir á augu séu greindar snemma og fara strax til augnlæknis ef fram koma augneinkenni sem virðast viðvarandi eða draga úr sjón, svo sem táramyndun eða einkenni í glæru.

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín hvað varðar augnkvilla sem fram kunna að koma við cisplatín meðferð.

Blóðþynningarlyf sem innihalda kúmarín afleiður

Sjúklingar sem fá meðferð með blóðþynningarlyfjum sem innihalda kúmarín afleiður skulu vera undir nákvæmu eftirliti varðandi blóðþynningarsvörum (fylgjast skal nákvæmlega með INR gildum fyrir próþrombínítíma [INR] eða próþrombínítíma [PT]) og aðlaga skal blóðþynningarskammtinn í samræmi við þau (sjá kafla 4.5). Notkun blóðþynningarlyfja sem innihalda kúmarín afleiður í klínískum rannsóknum hefur verið sett í samhengi við hækkuð INR gildi og blæðingu í meltingarvegi, tilhneigingu til blæðingar, blóðmigu og blóðleysi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Teysuno.

Brívúdín

Brívúdín má ekki gefa samhliða Teysuno. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll eftir samhliða notkun brívúdíns og capecitabíns. Það verða að vera að lágmarki 4 vikur frá lok meðferðar með brívúdíni áður

en meðferð með Teysuno hefst. Meðferð með brivúdíni má hefja 24 klst eftir síðasta skammt af Teysuno (sjá kafla 4.3 og 4.5). Ef sjúklingur á meðferð með Teysuno fær fyrir slysi brivúdíni verður að gera allar ráðstafanir til að draga úr eiturverkunum af völdum Teysuno. Ráðlagt er að leggja sjúklinginn strax inn á sjúkrahús. Ráðstafanir skulu gerðar til að koma í veg fyrir sýkingar og ofþornun.

Díhýdrópýrimídín dehydógenasa (DPD) örvar

Ef DPD örvi væri gefinn samhliða Teysuno er ekki víst að útsetning fyrir 5-FU næði verkunargildi. Þar sem engir DPD örvar eru þekktir sem stendur er ekki unnt að meta milliverkanir milli DPD örva og Teysuno.

Skortur á díhýdrópýrimídín dehydógenasa (DPD):

DPD virkni takmarkar hraða á niðurbroti 5-flúorúrasíls (sjá kafla 5.2). Sjúklingar með skort á DPD eru því í aukinni hættu á flúorópýrimídín-tengdum eiturverkunum, þ.m.t. munnbólga, niðurgangur, slímubólga, daufkyrningafæð og taugaskemmdir.

Eiturverkanir tengdar skorti á DPD koma venjulega fram í fyrstu meðferðarlotu eða eftir skammtaaukningu.

Alger skortur á DPD

Alger skortur á DPD er mjög sjaldgæfur (tíðnin er 0,01–0,5% hjá hvíta kynstofninum). Sjúklingar með algeran skort á DPD eru í mikilli hættu á lífshættulegum eða banvænum eiturverkunum og þessa sjúklinga má ekki meðhöndla með Teysuno (sjá kafla 4.3).

Hlutaskortur á DPD

Talið er að hlutaskortur á DPD sé til staðar hjá 3–9% einstaklinga af hvíta kynstofninum. Sjúklingar með hlutaskort á DPD eru í aukinni hættu á alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum eiturverkunum. Íhuga skal að gefa minni upphafsskammta til að takmarka þessar eiturverkanir. Líta skal á skort á DPD sem breytu sem taka þarf tillit til í tengslum við aðrar hefðbundnar ráðstafanir til skammtaminnkunar. Skammtaminnkun í upphafi getur haft áhrif á verkun meðferðar. Ef engar alvarlegar eiturverkanir eru til staðar má auka síðari skammta að viðhöfðu vandlegu eftirliti.

Prófað fyrir skorti á DPD

Mælt er með prófun á svipgerð og/eða arfgerð áður en meðferð með Teysuno er hafin þrátt fyrir að óvissa hvað varðar ákjósanlegustu aðferðirnar til prófunar fyrir meðferð sé til staðar. Hafa skal viðeigandi klínískar leiðbeiningar í huga.

Þegar ekki hefur verið prófað áður, er mælt með að prófa þá sjúklinga þar sem skipti frá flúorópýrimídínlyfi yfir í Teysuno eru íhuguð vegna handa- og fótaheilkennis eða eiturverkana á hjarta til að ákvarða hvort DPD svipgerð og/eða arfgerð hafi haft áhrif á þróun eitrunaráhrifa annarra flúorópýrimídínlyfja.

Arfgerðarfræðileg einkenni skorts á DPD

Prófanir á sjaldgæfum stökkbreytingum í DPYD geninu fyrir meðferð geta greint sjúklinga með skort á DPD.

DPYD afbrigðin fjögur, þ.e.a.s. c.1905+1G>A [einnig þekkt sem DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 geta komið í veg fyrir ensímvirkni DPD, hvort sem er

að hluta til eða að öllu leyti. Önnur sjaldgæf afbrigði geta einnig hugsanlega tengst aukinni hættu á alvarlegum eða lífshættulegum eiturverkunum.

Vitað er að ákveðnar arfhreinar og samsettar arfblandnar stökkbreytingar í DPYD geninu (t.d. samsetningar afbrigðanna fjögurra með að minnsta kosti einni samsætu af c.1905+1G>A eða c.1679T>G) koma í veg fyrir ensímvirkni DPD að mestu eða öllu leyti.

Sjúklingar með ákveðin arfblandin DPYD afbrigði (þ.m.t. c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 afbrigði) eru í aukinni hættu á alvarlegum eiturverkunum þegar þeir fá meðferð með flúorópýrímídínunum.

Tíðni arfblandinnar c.1905+1G>A arfgerðar í DPYD geninu hjá sjúklingum af hvíta kynstofninum er um 1%, 1,1% fyrir c.2846A>T, 2,6–6,3% fyrir c.1236G>A/HapB3 afbrigði og 0,07 til 0,1% fyrir c.1679T>G.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um tíðni DPYD afbrigðanna fjögurra hjá öðrum einstaklingum af hvíta kynstofninum. Sem stendur eru DPYD afbrigðin fjögur (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) tæplega talin vera til staðar hjá einstaklingum af svarta kynstofninum eða hjá einstaklingum af asískum uppruna.

Svipgerðarfræðileg einkenni skorts á DPD

Til að greina svipgerðarfræðileg einkenni skorts á DPD er mælt með mælingum á blóðgildum innlæga DPD hvarfefnisins úrasíl (U) í plasma fyrir meðferð.

Aukin þéttni úrasíls fyrir meðferð tengist aukinni hættu á eiturverkunum. Þrátt fyrir að viðmiðunarmörk fyrir úrasíl sem skilgreina algeran skort og hlutaskort á DPD séu ekki þekkt að fullu, skal líta á gildi úrasíls í blóði ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml sem vísbendingu um hlutaskort á DPD, sem tengist um leið aukinni hættu á eiturverkunum flúorópýrímídíns. Líta skal á gildi úrasíls í blóði ≥ 150 ng/ml sem vísbendingu um algeran skort á DPD, sem tengist um leið hættu á lífshættulegum eða banvænum eiturverkunum flúorópýrímídíns.

Óstöðugleiki í tvíkirnaklasa (*Microsatellite instability, MSI*)

Teysuno hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með magakrabbamein og óstöðugleika í tvíkirnaklasa. Tengslin milli 5-FU næmis og óstöðugleika í tvíkirnaklasa hjá sjúklingum með magakrabbamein eru óljós og tengslin milli Teysuno og óstöðugleika í tvíkirnaklasa hvað varðar magakrabbamein eru ekki þekkt.

Glúkósa-/galaktósaóþol/vanfrásog

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með hina mjög sjaldgæfu erfðasjúkdóma galaktósaóþol, laktasaskort eða glúkósa/galaktósa vanfrásog skulu ekki taka þetta lyf.

Önnur flúorópýrímídín til inntöku

Ekki liggja fyrir neinar klínískar rannsóknir til samanburðar á Teysuno og öðrum 5-FU efnum til inntöku. Því má ekki nota Teysuno í stað annarra 5-FU lyfja til inntöku.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá fullorðnum eða börnum.

Brívúdín

Greint hefur verið frá klínískt marktækri verkun milli brívúdíns og flúorópýrímídíns (td capecítabíns, 5-flúoróúracíls, tegafúrs) þar sem brívúdín hamlar díhýdrópýrímídín dehydógenasa. Þessi milliverkun

sem leiðir til aukinnar eiturverkunnar flúorópýrimídíni, er hugsanlega banvæn. Því skal ekki gefa brivúdíni samhliða Teysuno (sjá kafla 4.3 og 4.4). Það verður að vera að lágmarki 4 vikna hlé frá síðastu meðferðar með brivúdíni þar til meðferð með Teysuno má hefjast. Meðferð með brivúdíni getur hafist 24 klukkustundum eftir síðasta skammt af Teysuno.

Önnur flúorópýrimídín

Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf með öðrum flúorópýrimídínum, svo sem capecítabíni, 5-FU, tegafúri eða flúcýtósíni, sem getur leitt til aukalegra eiturverkana. Mælt er með að lágmarki 7 daga útskilnaðartímabili á milli lyfjagjafa með Teysuno og öðrum flúorópýrimídínum. Virða skal útskilnaðartímabil sem greint er frá í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir önnur flúorópýrimídín lyf ef gefa á Teysuno í kjölfar annarra flúorópýrimídín lyfja.

CYP2A6 hemlar

Þar sem CYP2A6 er ensímið sem fer með lykilhlutverk við umbreytingu tegafúrs yfir í 5-FU, skal forðast samhliða lyfjagjöf þekkt CYP2A6 hemils og Teysuno þar sem dregið getur úr virkni Teysuno (sjá kafla 5.2).

Fólínat/fólínsýra

Engar upplýsingar liggja fyrir um samtímis notkun fólínsýru með Teysuno ásamt cisplatíni. Hins vegar munu umbrotsefni fólínats/fólínsýru mynda þrígilda byggingu ásamt týmídýlat syntasa og flúordeoxýúridíni mónófosfati (FdUMP), sem hugsanlega eykur eiturverkun 5-FU á frumur. Gæta skal varúðar þar sem vitað er að fólínsýra magnar áhrif 5-FU.

Nítróímídasól, svo sem metrónídasól og mísónídasól

Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun nítróímídasóls með Teysuno ásamt cisplatíni. Hins vegar er hugsanlegt að nítróímídasól dragi úr úthreinsun 5-FU og auki því styrk 5-FU í blóðvökva. Ráðlagt er að gæta varúðar þar sem samhliða lyfjagjöf kann að auka eiturverkanir af völdum Teysuno.

Metótrexat

Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun metótrexats með Teysuno ásamt cisplatíni. Hins vegar hamlar fjölgútamatað metótrexat (polyglutamated methotrexate) týmídýlat syntasa og díhýdrófólat redúktasa og getur því hugsanlega aukið eiturverkun 5-FU í frumum. Ráðlagt er að gæta varúðar þar sem samhliða lyfjagjöf kann að auka eiturverkanir af völdum Teysuno.

Clózapín

Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun clózapíns með Teysuno ásamt cisplatíni. Vegna möguleika á samleggjandi lyfhrifum (eiturverkunum á merg) er hins vegar ráðlagt að gæta varúðar þar sem samhliða lyfjagjöf kann að auka áhættu og vægi aukaverkana á blóð af völdum Teysuno.

Címetidín

Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun címetidíns með Teysuno ásamt cisplatíni. Hins vegar er hugsanlegt að samliða lyfjagjöf dragi úr úthreinsun og auki þar með styrk 5-FU í blóðvökva. Ráðlagt er að gæta varúðar þar sem samhliða lyfjagjöf kann að auka eiturverkanir af völdum Teysuno.

Blóðþynningarlyf sem inniheldur kúmarín afleiður

Virgni blóðþynningarlyfs sem innihélt kúmarín afleiður magnaðist fyrir tilstilli Teysuno. Ráðlagt er að gæta varúðar þar sem samhliða lyfjagjöf Teysuno og blóðþynningarmeðferðar sem inniheldur kúmarín

kann að auka hættuna á blæðingu (sjá kafla 4.4).

Fenýtóin

Flúorþýrimídín kunna að auka styrk fenýtóins í blóðvökva þega þau eru gefin samtímis fenýtóini og valda eiturverkunum af fenýtóini. Mælt er með tíðu eftirliti með magni fenýtóins í blóði/blóðvökva þegar Teysuno og fenýtóin eru gefin samtímis. Ef notkun fenýtóins er æskileg skal aðlaga skammtinn samkvæmt Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir fenýtóin. Ef vart verður við eiturverkanir af fenýtóini skal beita viðeigandi aðferðum.

Annað

Samkvæmt öðrum upplýsingum en klínískum er hugsanlegt að allópúrínól dragi úr virkni gegn æxlum vegna bælingar á fosfórýlerun 5-FU. Því skal forðast samtímis lyfjagjöf með Teysuno.

Matur

Lyfjagjöf Teysuno með máltíð dró úr útsetningu fyrir óterásíli og gimerásíli, en áhrifin reyndust meiri á óterásíl en á gimerásíl (sjá kafla 5.2). Lyfið skal taka með vatni minnst 1 klst. fyrir eða 1 klst. eftir máltíð (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf/Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan þær fá meðferð með þessu lyfi.

Bæði karlar og konur þurfa að nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð með Teysuno er hætt.

Meðganga

Meðganga er frábending við notkun Teysuno (sjá kafla 4.3). Tilkynnt hefur verið um tilfelli um afbrigðileika fósturs. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun. Eins og á við um önnur flúorþýrimídín olli lyfjagjöf Teysuno fósturláti og vanskapandi áhrifum hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Ef sjúklingur verður þungaður meðan hann fær Teysuno, skal hætta meðferðinni og útskýra hugsanlega áhættu fyrir fóstur. Íhuga skal erfðafræðilega ráðgjöf.

Brjóstagjöf

Brjóstagjöf er frábending við notkun Teysuno (sjá kafla 4.3). Ekki er vitað hvort Teysuno eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi gögn um lyfjahvörf/eiturverkanir hjá dýrum hafa sýnt fram á útskilnað Teysuno eða umbrotsefna þess í mjólk (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungabörn. Hætta verður brjóstagjöf meðan á meðferð stendur með Teysuno.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Teysuno ásamt cisplatíni á frjósemi manna. Í forklínískum rannsóknum virtist Teysuno ekki hafa áhrif á frjósemi karlkyns og kvenkyns rotta (sjá kafla 5.3). Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín hvað varðar áhrif cisplatíns á frjósemi, þungun og brjóstagjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Teysuno hefur væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla þar sem þreyta, svimi, þokusýn og ógleði eru algengar aukaverkanir af Teysuno samhliða cisplatíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisatriða

Heildar öryggi Teysuno samhliða cisplatíni byggist fyrst og fremst á gögnum úr klínískri rannsókn á 593 sjúklingum með langt gengið magakrabbamein sem fengu þessa meðferðaráætlun. Auk þess liggja fyrir upplýsingar um reynslu eftir markaðssetningu hvað varðar fleiri en 866.000 asíska (einkum japanska) sjúklinga.

Hjá 593 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Teysuno ásamt cisplatíni voru algengustu alvarlegu aukaverkanirnar (Stig 3 eða hærra og tíðni að lágmarki 10 %) daufkyrningafæð, blóðleysi og þreyta.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi fyrirsagnir eru notaðar til að flokka aukaverkanir eftir tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Tíðniflokkarnir mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir koma frá 593 sjúklingum sem fengu Teysuno ásamt cisplatíni í klínískum rannsóknum. Tíðni læknisfræðilega marktækra aukaverkana sem eru mjög sjaldgæfar eða koma örsjaldan fyrir er metin samkvæmt eftirliti eftir markaðssetningu hjá 866.000 sjúklingum í Asíu (aðallega japönskum) sem fengu meðferð sem innihélt Teysuno. Hvert heiti kemur eingöngu fram í þeim flokki þar sem það kemur oftast fyrir og í hverjum tíðniflokki er aukaverkunum raðað upp þannig að þær alvarlegustu eru fremst.

Tafla 9: Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst

Flokkun eftir líffærum ^a	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar / Koma örsjaldan fyrir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Blóðsýking ásamt daufkyrningafæð, blóðeitrunarlost, blóðeitrun, sýking, lungnabólga, bakteríudreyri, sýking í öndunarvegi, sýking í efri hluta öndunarvegjar, bráð nýrna- og nýrnaskjóðubólga, þvagfærasýking, hálsbólga, nefkoksbólga, nefslímubólga, tannsyking, hvítveppasýking, herpes á munn, naglgerðisbólga, húðkýli	Endurvakning lífrabólgu B
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)			Blæðing úr æxli, krabbameinsverkir	
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð	Daufkyrningafæð ásamt hita, eitilfrumnafæð	Blóðfrumnafæð, lenging próþrombínatíma, hækkað INR gildi, próþrombínlækkun, stytting próþrombínatíma, kyrningager, hvítkornaríki, eósíníklafjöld, eitilfrumuríki, fækkun einkyrninga, aukning einkyrninga, blóðflagnafjölgun	Blóðstorkusótt
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	
Innkirtlar			Nýrnahettnablæðing	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	Vessaþurrð, kalíumskortur í blóði, natríumskortur í blóði, kalkskortur í blóði, magnesíumskortur í blóði, albúmínskortur í blóði, blóðkalíumhækkun	Hár blóðsykur, Aukning alkalín fosfatasa í blóði, laktat dehydrógenasa í blóði hækkaður, blóðfosfatlækkun, magnesíumhækkun, þvagsýrugigt, prótínskortur í blóði, ofgnótt glóbúlíns í blóði, blóðfituhækkun, minnkuð inntaka um munn	
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Rugl, óróleiki, persónuleikaröskun, ofsjónir, þunglyndi, kvíði, minnkuð kynhvöt, kynferðisleg hömlun	
Taugakerfi	Útlægur taugakvilli	Svimi, höfuðverkur, truflað bragðskyn,	Heilablóðfall, slag í hnykli, heila- og æðaröskun, krampar, blóðþurrðarslag, yfirlíð, helftarlömun, málstol, slingur, efnaskiptaheilakvilli, meðvitundarleysi, heyrnartaugarbólga, minnisröskun, jafnvægisröskun, svefnhöfði, skjálfti, bragðleysi, lyktarröskun, brunatilfinning, náladofi	Innlyksuheila-bólga, lyktarleysi
Augu		Sjóntruflun, táraröskun, tárubólga, glæsuröskun ^b	Augnofnæmi, sigið augnlok, roði á augnloki	
Eyru og völundarhús		Heyrnarskerðing, heyrnarleysi	Svimi, eyrnabólga, óþægindi í eyra	
Hjarta			Hjartabilun, brátt hjartadrep, vökvasöfnun í gollurshúsi, gáttatif, hjartaöng, tif í hjarta, hraðtaktur, hjartsláttarónot	
Æðar		Lágþrýstingur, Segamyndun í djúpbláæðum, háþrýstingur	Segamyndun í mjaðmarslagæð, lost af völdum vökvataps, segamyndun í slagæð útlíms, segamyndun, roðapot, segamyndun í bláæð innan mjaðma, segabláæðabólga, bláæðabólga, grunnlæg bláæðabólga, réttstöðu lágþrýstingur, margúll, blóðsöfnun, hitakóf	

Flokkun eftir líffærum ^a	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar / Koma örsjaldan fyrir
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði, blóðnasir, hiksti, hósti	Lungnasegarek, blæðing í öndunarvegi, mæði við áreynslu, verkur í koki og barkakýli, nefrennsli, roði í koki, ofnæmiskvef, raddtruflanir, hósti ásamt uppgangi, stíflað nef	Millivefslungna-sjúkdómur
Meltingarfæri	Niðurgangur, uppköst, ógleði, hægðatregða	blæðing í meltingarvegi, munnbólga, bólga í meltingarvegi, uppþemba, kviðverkir, kyngingartregða, óþægindi í kvið, meltingarónot, munnþurrkur	Gat í meltingarvegi, bólga í vélinda, sýking í meltingarvegi, þarmalömun, þarmastífla, skínuholsvökvi, bjúgur í vör, krampi í vélinda, magasár, vélindabakflæði, magabólga vegna vélindabakflæðis, aftanskinutrefjun, meltingarröskun, blæðing frá endaparmi, gyllinæð, ofseyting munnvatns, klígja, munnvatnskirtilsröskun, varabólga, ofgleyting lofts, ropi, tunguhvot, verkur í munni, hætta á að brotni úr tönnum	Bráð brisbólga, svæðisgarnabólga í dausgörn
Lifur og gall		Gallrauðadreyri, aukning alanín amínótransferasa, aukning aspartat amínótransferasa	Lifrarpróf óeðlileg, aukning gamma glútamýltransferasa,	Bráð lifrabilun
Húð og undirhúð		Handa-fótaheilkenni, útbrot, oflitun á húð, húðþurrkur, kláði, skalli	Útbrot ásamt flögnun, húðflögnun, flökkudrepsroði, blöðrur sem innihalda blóð, ofnæmishúðbólga, húðviðbrögð, húðbólga með þrymlabólum, roði, aukin tilhneiging til mars, purpuri, ofsvitnun, nætursviti, naglarýrnun, húðlitarröskun, breyting á húðlit, ofvöxtur hárs	Drep í húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi-viðbrögð, naglaröskun
Stoðkerfi og stoðvefur		Verkir í stoðkerfi og stoðvef	Vöðvakrampar, liðverkir, verkir í útlimum, bakverkir, verkur í hálsi, beinverkir, þroti í lið, óþægindi í útlím, stífleiki í vöðvum, slappleiki í vöðvum	Rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri		Nýrnabilun, aukið kreatínín í blóði, hægari gauklasíun, aukið þvagefni í blóði	Nýrnakvilli með eiturverkunum, þvagþurrð, blóðmiga, skert nýrnastarfsemi, tíð þvaglát að degi til, aukið kreatínín í blóði, minnkað kreatínín í blóði	
Æxlunarfæri og brjóst			Ristrufun, eymsli í brjóstum, verkur í geirvörtum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta, þróttleysi	Bólga í slímhúð, sótthiti, þyngdartap, útlímabjúgur, hrollur	Bilun í ýmsum líffærum, minnuð afköst, viðbrögð á stungustað, verkir, bjúgur, verkur fyrir brjósti, óþægindi fyrir brjósti, almennur bjúgur, bjúgur í andliti, staðbundinn þroti, staðbundinn bjúgur, þyngdaraukning, snemmkomin seddutilfinning, kuldatilfinning, aukaverkun á stungustað, máttleysi,	
Áverkar, eitrarir og fylgikvillar meðferðar			Mar, röng lyfjagjöf	

^a Aukaverkunum í líffæraflokknum Rannsóknamiðurstöður hefur verið raðað eftir klínískt viðeigandi marklíffærum. Eitt stakt heiti hefur verið valið fyrir mismunandi MedDRA heiti sem voru talin lík á klínískan hátt.

^b Þ. á m. glæruþekjugalli, fleiður á glæru, skemmd á glæru, ógegnsæi glæru, gat á glæru, glærubólga, deplaglærubólga, sáraglærubólga, skortur á stofnfrumum á mótum (limbus) glæru og hvítu, minnkuð sjónskerpa, sjónskerðing og þokusýn.

Aðrar klínískrar rannsóknir með Teysuno ásamt cisplatíni

Þrátt fyrir að aðrir skammtar og aðrar skammtaáætlanir væru notuð í rannsóknum á Teysuno ásamt cisplatíni sem framkvæmdar voru í Japan, voru öryggisupplýsingar úr þessum rannsóknum svipaðar

og algengustu eiturvekanirnar voru eiturvekanir á blóð, eiturvekanir á meltingarfæri, þreyta og lystarleysi.

Eftirlit eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með magakrabbamein

Öryggisupplýsingar varðandi Teysuno sem fram komu í rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu í Japan hjá 4.177 sjúklingum sem fengu Teysuno við langt gengnu magakrabbameini, voru yfirleitt svipaðar því sem fram kom eftir þessa lyfjasamsetningu og í japönskum skráningarrannsóknum (þ.e. helstu eiturvekanirnar voru hvítfrumnafeð, lystarleysi og ógleði/uppköst).

Öryggi Teysuno til meðferðar á sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum þar sem áframhaldandi meðferð með öðru flúorópýrímídín lyfi er ekki möguleg vegna handa- og fótaheilkennis eða eiturvekana á hjarta

Í undirhóp af 53 sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum, í ferilhóp af 200 sjúklingum með ólík æxli, gat meirihlutinn (92%) af sjúklingunum með ristilkrabbamein með meinvörpum sem þróaði með sér eiturvekanir á hjarta við lyfjameðferð með capecítabíni eða 5-FU á öruggan hátt skipt yfir í S-1 meðferð og haldið áfram meðferð, þar sem endurtekin eiturvekun á hjarta (af 1. gráðu) sást í 8% tilfella. Aðrar aukaverkanir við S-1 meðferð í þessum undirhóp voru eiturvekanir á blóð af 3.-4. gráðu í 8% tilfella ásamt aukaverkunum öðrum en blóðfræðilegum af 2.-4. gráðu í 36% tilfella (taugakvillar 15%, sýkingar 7%, segamyndanir 6%, niðurgangur 4%, ógleði 2%, handa- og fótaheilkenni 2%). Í afturskyggnri rannsókn með 47 sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum frá hollenski ristilkrabbameinsskrá (PLCRC) þar sem skipt var yfir í S-1 meðferð vegna handa- og fótaheilkennis (n=36) eða eiturvekana á hjarta (n=10) vegna meðferðar með capecítabíni, dró verulega úr einkennum handa- og fótaheilkennis eða þau hurfu alveg ásamt því að ekki sáust nein tilfelli endurtekinna eiturvekana á hjarta í þeim tíu sjúklingum þar sem skipti var í S-1 meðferð vegna aukaverkana á hjarta.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturvekanir á augu

Eftirfarandi heiti vegna eiturvekana á augu sem tengjast meðferðinni hefur verið raðað saman sem hér segir. Eina aukaverkunin sem var af stigi 3 eða hærra var minnkuð sjónskerpa.

- Til Sjóntruflana flokkast aukaverkanirnar þokusýn, tvísýni, ljósblossar, minnkuð sjónskerpa og blinda;
- Til Táraraskana teljast aukaverkanirnar aukin taramyndun, augnþurrkur og áunnin tárastífla;
- Til Augnraskana teljast aukaverkanirnar augnkláði, blóðsöfnun í auga, erting í auga, augnröskun og tilfinning um aðskotahlut í auga.

Taugakvilli

Greint var frá miðlægum og útlægum taugakvilla hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Teysuno ásamt cisplatíni. Heitið útlægur taugakvilli á við um eftirfarandi aukaverkanir sem tilkynnt var um: útlægur skyntaugakvilli, náladofi, skert snertiskyn, útlægur taugakvilli, fjöltaugakvilli, eiturvekanir á taugar og truflun á snertiskyni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Samanburður á öryggi hjá 71 sjúklingi ≥ 70 ára (aldraðir) annars vegar og 450 sjúklingum < 70 ára hins vegar, sem fengu Teysuno ásamt cisplatíni í FLAGS rannsókninni, leiddi í ljós að nýgengi allra aukaverkana af stigi 3 eða hærra (62 % samanborið við 52 %), allra alvarlegra aukaverkana (30 % samanborið við 19 %) og fjöldi þeirra sem hættu meðferð fyrir tímann vegna aukaverkana af völdum bæði Teysuno og cisplatíns (21 % samanborið við 12 %) reyndist meiri hjá sjúklingum ≥ 70 ára. Þýðisgreining á lyfjahvörfum leiddi í ljós að útsetning fyrir 5-FU jókst yfirleitt einnig með aldri, en

vægi aukningarinnar var innan marka breytileika á milli einstaklinga. Þessar breytingar eftir aldri tengdust breytingum á nýrnastarfsemi samkvæmt mælingum á kreatínín úthreinsun (sjá kafla 5.2).

Kyn

Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á öryggi hjá körlum (N=382) annars vegar og konum (N=139) hins vegar í FLAGS rannsókninni.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 5.2)

Samanburður á 218 sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi í byrjun (CrCl 51 til 80 ml/mín.) og 297 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi upphaflega (CrCl >80 ml/mín.) sem meðhöndlaðir voru með Teysuno ásamt cisplatíni í FLAGS rannsókninni gaf til kynna að enginn klínískt marktækur munur væri á öryggi hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi annars vegar og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi hins vegar.

Í rannsókn sem framkvæmd var á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í öllum hópum niðurgangur (57,6%), ógleði (42,4%), uppköst (36,4%), þreyta (33,3%) og blóðleysi (24,2%). Í þessari rannsókn voru 7 sjúklingar með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi meðhöndlaðir með 20 mg/m² af Teysuno tvisvar á dag en 7 sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi fengu 20 mg/m² af Teysuno einu sinni á dag. Ekki varð vart við neinar eiturverkanir sem kölluðu á takmörkun skammta í lotu 1 hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Tíðni aukaverkana á blóð og eitla reyndist vera 28,6% hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 44,4% hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi í öllum lotum. Skammturinn var minnkaður niður í 13,2 mg/m² einu sinni á dag við upphaf lotu 12 hjá einum sjúklingi í hópnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi vegna aukaverkunar (niðurgangur af stigi 2) í lotu 11.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með Teysuno einu og sér eða í samsetningu með cisplatíni hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Stærsti staki skammtur sem tekinn var af Teysuno var 1.400 mg; viðkomandi sjúklingur fékk hvítfrumnafeð (stig 3). Einkenni bráðrar ofskömmtunar sem greint var frá voru m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur, slímhimnubólga, erting í meltingarvegi, blæðing, beinmergsbæling og öndunarbílun. Læknisfræðileg viðbrögð við ofskömmtun er viðeigandi meðferð og stuðningsaðgerðir til þess að draga úr klínískum einkennum og koma í veg fyrir hugsanlega fylgikvilla í tengslum við þau.

Ekki er til neitt þekkt mótefni gegn ofskömmtun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, andmetabólítar, ATC flokkur: L01BC53.

Verkunarháttur

Teysuno er flúorþýrimídín krabbameinslyf til inntöku. Það er stöðluð skammtablanda þriggja virkra efna, tegafúrs, sem breytist í krabbameinslyfið 5-FU eftir frásog; gimerasíls, dhýdróþýrimídín dehydógenasa (DPD) hemils sem kemur í veg fyrir niðurbrot 5-FU í líkamanum; og óterasíls, orotat fosfóríþósýltransferasa (OPRT) hemils sem dregur úr virkni 5-FU í eðlilegri slímhúð í meltingarvegi. Þessi blanda tegafúrs, gimerasíls og óterasíls er í mólhlutfallinu 1:0,4:1 sem er ákjósanlegt til að viðhalda útsetningu fyrir 5-FU og þar með virkni gegn æxlum um leið og dregið er úr eiturverkunum í tengslum við 5-FU eitt og sér.

Tegafúr er forlyf 5-FU og hefur gott aðgengi eftir inntöku. Í kjölfar inntöku breytist tegafúr smátt og smátt í 5-FU *in vivo*, einkum fyrir tilstilli virkni CYP2A6 ensímsins í lifur. 5-FU umbrotnar fyrir tilstilli lifrarensímsins DPD. 5-FU er virkjað innan frumna með fosfórýlerun yfir í virkt umbrotsefni þess, 5-flúor-deoxýúridín-mónófosfat (FdUMP). FdUMP og afoxað fólat bindast týmidýlat syntasa og leiða þannig til myndunar þríþætts efnaflóka sem hamlar nýmyndun DNA. Auk þess er 5-flúorúridín-þrífosfat (FUTP) byggt inn í RNA og truflar því virkni RNA.

Gimerasíl hamlar umbroti 5-FU með því að hamla sértækt og afturkræft DPD, sem er megin ensímið í umbroti 5-FU þannig að meiri styrkur 5-FU næst í blóðvökva með lægri skammti tegafúrs.

Í kjölfar inntöku dreifðist óterasíl af miklum styrk í eðlilegan vef í meltingarvegi en í mun minni styrk í blóði og æxlisvef í dýrarannsóknunum.

Lyfhrif

Í rannsókn á smáaúknum skömmtum þar sem þol gagnvart 5-FU var borið saman hvað varðar Teysuno annars vegar og tegafúr + gimerasíl hins vegar (ekki óterasíl), reyndist ekki mögulegt að ná 25 mg/m² skammti án óterasíls vegna eiturverkana sem urðu til þess að takmarka þurfti skammta (niðurgangur af stigi 3 hjá 2 sjúklingum og hjarta- og öndunarbílun hjá 1 sjúklingi) í tegafúr + gimerasíl arminum. Lyfjahvörf 5-FU voru svipuð hvort sem óterasíl var til staðar eða ekki.

Miðgildi hámarks styrks 5-FU í blóðvökva (C_{max}) og svæðisins undir blóðþéttni-tímaferlinum (AUC) voru u.þ.b. 3 sinnum hærra eftir lyfjagjöf með Teysuno en eftir lyfjagjöf með tegafúr einu sér, þrátt fyrir 16 sinnum lægri skammt af Teysuno (50 mg af tegafúr) en tegafúri einu sér (800 mg), en þetta er vegna hömlunar DPD fyrir tilstilli gimerasíls. Hámarks styrkur úracíls í blóðvökva kemur fram eftir 4 klst. en grunnildi koma fram á ný innan u.þ.b. 48 klst. eftir skömmun sem gefur til kynna að hömlun DPD fyrir tilstilli gimerasíls sé afturkræf.

Rannsókn sem framkvæmd var á áhrifum Teysuno á endurskautun hjarta hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein var skilgreind sem neikvæð rannsókn samkvæmt leiðbeiningum *International Conference on Harmonisation (ICH)*. Ekki varð vart við neitt stöðugt sambengi á milli gilda fyrir heildar QTcF bil eða breytingar frá grunnildi og hámarks styrks innihaldsefna Teysuno í blóðvökva.

Verkun og öryggi

Núverandi meðferðaráætlun var ákvörðuð í fasa I rannsókn með því að meta hópa sem fengu Teysuno og cisplatín sem nam 30 mg/m² annars vegar og sem nam 60 mg/m² hins vegar (eiturverkanir sem kröfðust takmörkun á skömmtum voru þreyta, niðurgangur og vökvatap); 25 mg/m² og 60 mg/m²; og 25 mg/m² og 75 mg/m². Þrátt fyrir að engar eiturverkanir sem kröfðust takmörkun á skömmtum kæmu fram í síðasta hópnum var skammturinn af cisplatíni ekki hækkaður meira en sem nemur 75 mg/m².

Í fasa III FLAGS rannsókninni var ekkert greinilegt sambengi á milli AUC fyrir 5-FU (Teysuno/cisplatín armur) og styrks 5-FU (5-FU/cisplatín armur) meðan á lotu 1 stóð annars vegar og verkunarniðurstaðna hvað varðar heildarlifun (OS) eða lifun án framgangs sjúkdóms (PFS) hins vegar.

I. fasa rannsókn var framkvæmd til þess að meta lyfjahvörf innihaldsefna Teysuno og umbrotsefna þeirra hjá krabbameinssjúklingum með skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Í þessari rannsókn var virkni gegn æxlum mæld samkvæmt bestu heildar æxlissvörun. Meirihluti (70,4%) sjúklinga sýndi fram á stöðugan sjúkdóm sem bestu svörun (byggt á

mati ransóknaraðila samkvæmt RECIST viðmiðun) og 29,6% sjúklinga sýndu fram á framgenginn sjúkdóm sem bestu heildarsvörun. Ekki varð vart við neinar eiturvekanir sem kölluðu á takmörkun skammta í fyrstu meðferðarloftu.

Langt gengið magakrabbamein

Gögn úr fjölsetra, fjölþjóðlegri (að Asíu undanskilinni), slembiraðaðri, opinni fasa III klínískri samanburðarrannsókn (FLAGS) styðja notkun Teysuno ásamt cisplatíni til meðferðar á sjúklingum með langt gengið magakrabbamein. Í þessari rannsókn var 521 sjúklingi slembiraðað til að fá meðferð með Teysuno (25 mg/m² til inntöku tvisvar á dag í 21 dag og síðan 7 daga hlé) og cisplatín (75 mg/m² innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti); og 508 sjúklingum var slembiraðað til meðferðar með 5-FU (1.000 mg/m²/24 klst. sem samfelld innrennsli í bláæð á dögum 1 til 5, endurtekið á 4 vikna fresti) og cisplatíni (100 mg/ sem samfelld innrennsli í bláæð á degi 1, endurtekið á 4 vikna fresti). Upplýsingar um sjúklinga er að finna á töflu 10.

Tafla 10: Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnupplýsingar um sjúklinga í FLAGS rannsókninni

	Teysuno + cisplatín 75 mg/m² (N=521)	5-FU + cisplatín 100 mg/m² (N=508)
Kyn, n (%)		
Karlur	382 (73)	347 (68)
Konur	139 (27)	161 (32)
Aldur, ár		
Miðgildi (bil)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Kynþáttur, n (%)		
Hvítir	447 (86)	438 (86)
Svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	5 (1,0)	7 (1,4)
Asíubúar	4 (0,8)	4 (0,8)
Indíánar eða frumbyggjar Alaska	4 (0,8)	6 (1,2)
Aðrir	61 (12)	53 (10)
ECOG afkastastuðull, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Staðsetning fyrstu meinsemdar, n (%)		
Magi	438 (84)	417 (82)
Maga- og vélindamót	82 (16)	88 (17)
Hvort tveggja	1 (0,2)	3 (0,6)
Meinvarpasjúkdómur, n (%)		
≥ 2 meinvörp	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Hvað varðar aðalendapunkt heldarlifunar reyndist Teysuno ásamt cisplatíni ekki síðra en 5-FU ásamt cisplatíni (sjá töflu 11). Þegar megin greiningin fór fram var miðgildi eftirfylgni hvað varðar heldarlifun hjá greiningarþýðinu í heild 18,3 mánuðir.

Tafla 11: Heildarlifun og lifun án framgangs sjúkdóms í FLAGS

Endapunkturþýði	Teysuno + cisplatín		5-FU + cisplatín		Áhættuhlutfall [95% CI]
	N	Miðgildi [95% CI], mánuðir	N	Miðgildi [95% CI], mánuðir	
Heildarlifun					
Meðferðarhópur	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Greiningarþýði í heild	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Lifun án framgangs sjúkdóms					
Greiningarþýði í heild	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

Öryggisbil; greiningarþýði í heild= allir slembiraðaðir, meðhöndlaðir sjúklingar samkvæmt greiningu eftir vali (megin greiningarþýði)

Börn

Lyfjastofnun Evrópu (EMA) hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Teysuno hjá öllum undirhópum barna við kirtilkrabbamein í maga (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um upplýsingar um notkun handa börnum).

Ristilkrabbamein með meinvörpum eftir skipti yfir í Teysuno þegar áframhaldandi meðferð með öðru flúorópýrímidín lyfi var ekki möguleg vegna handa- og fótahæilkennis eða eiturverkana á hjarta.

Í evrópskri hóprannsókn með 200 sjúklingum sem voru færðir af 5-FU eða capecítabín byggðri meðferð vegna eiturverkana á hjarta og látnir halda áfram með Teysuno byggða meðferð, var undirhópur af sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum (n=53). Í þessum undirhóp af sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum, gat meirihlutinn (92%) af sjúklingunum með ristilkrabbamein með meinvörpum skipt á öruggan hátt yfir í Teysuno og haldið áfram meðferð óháð meðferðarsamsetningum, þar sem endurtekin eiturverkun á hjarta sást í 8% tilfella (allt 1. gráðu). Með þessum skiptum gátu allir sjúklingar = 100% lokið planaðri lyfjameðferð. Að auki, fyrir sjúklinga með ristilkrabbamein með meinvörpum, var miðgildi heldarlifunar 26 mánuðir (95% CI 22-31), með 12% 5 ára lifun.

Í afturskyggri hóprannsókn með 47 sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum frá hollenski ristilkrabbameinsskrá (PLCRC) þar sem skipt var yfir í S-1 meðferð vegna þess að meðferð með capecítabíni orsakaði handa- og fótaheilkenni (n=36) eða eiturvekanir á hjarta (n=10) var miðgildi tíma frá upphafi meðferðar með capecítabíni til fyrsta skráða framgangs sjúkdóms eftir upphaf meðferðar með S-1 414 dagar (95% öryggisbil er 332-568 dagar).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf stakra og margra skammta af Teysuno ásamt cisplatíni voru metin í þremur rannsóknum. Átján rannsóknir voru framkvæmdar í viðbót á lyfjahlvörfum þar sem lyfin úr samsetningunni voru notuð sem einlyfjameðferð. Allar rannsóknir voru framkvæmdar á krabbameinssjúklingum.

Frásög

Í kjölfar lyfjagjafar með stökum skammti af 50 mg Teysuno (miðað við tegafúr innihald) hjá mönnum (u.þ.b. 30 mg/m² byggt á líkamsyfirborðinu 1,56 til 2,10 m² hjá dæmigerðum sjúklingi; N=14) var miðgildi T_{max} hvað varðar Teysuno innihaldsefni tegafúr, gimerasíl og óterásíl 0,5, 1,0 og 2,0 klst., í þessari röð, og miðgildi ± staðalfráviks (SD) AUC_{0-inf} og C_{max} var 14595 ± 4340 ng.klst./ml og 1762 ± 279 ng/ml hvað varðar tegafúr, 1884 ± 640 ng.klst./ml og 452 ± 102 ng/ml hvað varðar gimerasíl, 556 ± 281 ng.klst./ml og 112 ± 52 ng/ml hvað varðar óterásíl. Miðgildi T_{max} hvað varðar 5-FU var 2,0 klst. og miðgildi AUC_{0-inf} og C_{max} var 842 ± 252 ng.klst./ml og 174 ± 58 ng/ml. Gildi tegafúrs, gimerasíls, óterásíls og 5-FU voru mælanleg sem magn í 10 klst. eftir skömmtun. Í kjölfar lyfjagjafar 30 mg/m² skammta náðist jafnvægi tegafúrs, gimerasíls og óterásíls í síðasta lagi á degi 8.

Í kjölfar lyfjagjafar með mörgum skömmtum (30 mg/m², miðað við tegafúr innihald, tvisvar á dag í 14 daga; N=10) voru miðgildi T_{max} hvað varðar tegafúr, gimerasíl og óterásíl 0,8, 1,0 og 2,0 klst., í þessari röð, og viðeigandi miðgildi ± SD AUC_(0-12h) og C_{max} voru 19.967 ± 6.027 ng.klst./ml og 2.970 ± 852 ng/ml hvað varðar tegafúr, 1.483 ± 527 ng.klst./ml og 305 ± 116 ng/ml hvað varðar gimerasíl og 692 ± 529 ng.klst./ml og 122 ± 82 ng/ml hvað varðar óterásíl. Miðgildi T_{max} hvað varðar 5-FU var 2,0 klst. og miðgildi AUC_(0-12h) og C_{max} var 870 ± 405 ng.klst./ml og 165 ± 62 ng/ml, í þessari röð.

Lyfjagjöf Teysuno samhliða neyslu fæðu olli lækkuðu AUC_{0-inf} gildi hvað varðar óterásíl sem nemur u.þ.b. 71 % og hvað varðar gimerasíl sem nemur u.þ.b. 25 % miðað við lyfjagjöf á fastandi maga. Samhliða lyfjagjöf prótónupumpuhemíls (PPI) dró úr áhrifum fæðu á lyfjahlvarfamyntur óterásíls en þó ekki nægilega mikið til þess að ekki yrði vart við áhrif af fæðu. Vart varð við 15 % lækkun AUC_{0-inf} hvað varðar 5-FU við neyslu fæðu miðað við fastandi maga og útsetning fyrir tegafúri breyttist ekki fyrir tilstilli fæðu (og því er ljóst að fæða hefur ekki áhrif).

Miðgildi AUC_{0-inf} og C_{max} hvað varðar 5-FU voru u.þ.b. 3 sinnum meiri í kjölfar lyfjagjafar með Teysuno (50 mg, miðað við tegafúr innihald) en í kjölfar lyfjagjafar með tegafúri einu sér (800 mg), en AUC_{0-inf} og C_{max} gildi fyrir umbrotsefni 5-FU, α-flúor-β-alanín (FBAL), voru u.þ.b. 15 til 22 sinnum lægri í kjölfar lyfjagjafar með Teysuno en í kjölfar lyfjagjafar með tegafúri.

Óterásíl hlutinn af Teysuno hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf 5-FU, tegafúrs, gimerasíls, FBALeða úrasíls. Gimerasíl hlutinn hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf tegafúrs.

Dreifing

Óterásíl, gimerasíl, 5-FU og tegafúr bundust prótíni sem nemur 8,4%, 32,2%, 18,4% og 52,3%, í þessari röð. Prótínbinding í sermi manna reyndist ekki háð styrk á bilinu 0,1 til 1,0 µg/ml hvað varðar óterásíl, gimerasíl og 5-FU og á bilinu 1,2 til 11,8 µg/ml hvað varðar tegafúr.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um dreifingu geislamerkra hluta Teysuno. Þrátt fyrir að engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Teysuno í bláæð hjá mönnum má meta dreifingarrúmmálið gróflega

af upplýsingum um sýnilegt dreifingarrúmmál og útskilnað með þvagi sem 16 l/m², 17 l/m², og 23 l hvað varðar tegafúr, gimerasíl og óterásíl, í þessari röð.

Umbrot

Megin umbrotaleið tegafúrs er umbreyting yfir í 5-FU fyrir tilstilli CYP2A6 í lifur en gimerasíl var stöðugt í einsleitri mannlifur (human liver homogenate) (S9 brot) ásamt adenosín 3'-fosfat 5'-fosfósúlfats lítium salti (PAPS; hjálparþáttur súlfótransferasa) eða níkótínamíð adenín dínúkleótíð fosfati (NADPH). Samkvæmt niðurstöðum úr *in vitro* rannsóknum verður hluti óterásíls að 5-azauracíli (5-AZU) fyrir tilstilli magasýra og án aðkomu ensíma og það umbreytist svo í cýanúr sýru (CA) í meltingarvegi. 5-AZU og CA hamla ekki ensímavirkni OPRT. Aðeins lítið magn óterásíls umbrotnar í lifur vegna lítils gegndræpis þess.

In vitro mat, þar sem notast var við frymisnet úr lifur manna, gaf til kynna að tegafúr, gimerasíl og óterásíl sýndu ekki fram á nein marktæk hamlandi áhrif á ensímavirkni þeirra cýtókróm P450 ísómynda sem prófaðar voru (þ.e. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4).

In vitro mat, þar sem notast var við frumgerð frumuræktar lifrarfrumna úr mönnum, gaf til kynna að tegafúr (0,7-70 µM), gimerasíl (0,2-25 µM) og óterásíl (0,04-4 µM) hefðu lítil eða engin örvandi áhrif á umbrot CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4/5.

Þegar styrkur úracíls í blóðvökva var notaður til þess að meta DPD virkni í klínískum rannsóknum varð ekki vart við neinar greinilegar breytingar á styrk úrasíls í blóðvökva í kjölfar lyfjagjafar með stökum 800 mg skammti af tegafúr, en styrkur úrasíls í blóðvökva jókst greinilega í kjölfar lyfjagjafar með stökum 50 mg skammti af Teysuno (sem endurspeglar DPD hömlun fyrir tilstilli gimerasíls). Í kjölfar lyfjagjafar með bæði stökum skömmtum (50 mg) og mörgum skömmtum (30 mg/m² tvisvar á dag) af Teysuno hjá mönnum kom hámarks styrkur úrasíls, sem sýndi fram á DPD hemlun, fram u.þ.b. 4 klst. eftir skömmtun. Svipuð hemlun kom fram í kjölfar stakra og margra skammta. Styrkur úrasíls í blóðvökva náði grunnildi á ný u.þ.b. 48 klst. eftir skömmtun sem gefur til kynna að DPD hemlun fyrir tilstilli gimerasíls sé afturkræf.

Brotthvarf

Hjá mönnum var sýnilegur helmingunartími brotthvarfs (T_{1/2}) 5-FU eftir lyfjagjöf með Teysuno (sem inniheldur tegafúr, forlyf 5-FU) lengri (u.þ.b. 1,6 – 1,9 klst.) en áður var greint frá í kjölfar lyfjagjafar með 5-FU í bláæð (10 til 20 mínútur). Eftir stakan skammt af Teysuno voru T_{1/2} gildi á bilinu 6,7 til 11,3 klst. hvað varðar tegafúr, 3,1 til 4,1 klst. hvað varðar gimerasíl og 1,8 til 9,5 klst. hvað varðar óterásíl.

Eftir stakan skammt af Teysuno skildust u.þ.b. 3,8 % til 4,2 % af gefnu tegafúri, 65 % til 72 % af gefnu gimerasíli og 3,5 % til 3,9 % af gefnu óterasíli óbreytt út með þvagi. Meðal umbrotsefnanna skildist 9,5 % til 9,7 % af gefnu tegafúri út með þvagi sem 5-FU og u.þ.b. 70 % til 77 % sem FBAL, sem samsvarar u.þ.b. 83 % til 91 % af gefnum Teysuno skammti (heildarmagn tegafúrs + 5-FU + FBAL). Gimerasíl hafði engin áhrif á úthreinsun tegafúrs, FBAL og 5-FU um nýru í kjölfar lyfjagjafar með Teysuno í samanburði við úthreinsun eftir lyfjagjöf með tegafúri einu sér.

Línuleiki/ólinuleiki

Í japanskri fasa I rannsókn þar sem notast var við 5 skammtahópa sem fengu skammta á bilinu 25 til 200 mg/líkama varð vart við aukningu á útsetningu fyrir tegafúri, gimerasíli og óterasíli í hlutfalli við skammta. Hins vegar var aukning útsetningar fyrir 5-FU almennt meiri en sem nemur hlutfalli við aukinn skammt af tegafúri.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum innihaldsefna og umbrotsefna Teysuno voru áhrif ýmissa þátta, svo sem kyns, aldurs, fæðu, kynþáttar (hvítir einstaklingar samanborið við asíubúa), nýrnastarfsemi og lifrarstarfsemi metin hjá 315 sjúklingum. Nýrnastarfsemi, metin eftir kreatínín úthreinsun, var sá þáttur sem helst hafði áhrif á útsetningu fyrir gimerasíli og 5-FU. Eftir því sem dró úr nýrnastarfsemi jókst útsetning fyrir 5-FU við jafnvægi. Þessi greining leiddi einnig í ljós að tilhneigingin til breytinga á lyfjahvörfum Teysuno með hækkandi aldri tengdist breytingu á nýrnastarfsemi samkvæmt mælingum á kreatínín úthreinsun.

Skert nýrnastarfsemi

Í fasa I rannsókn á einlyfjameðferð með Teysuno, þar sem lyfjahvörf innihaldsefna og umbrotsefna voru rannsökuð hjá sjúklingum með eðlilega og skerta nýrnastarfsemi, kom í ljós að sjúklingar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl 51 til 80 ml/mín.) sem fengu sama 30 mg/m² skammtinn sem einlyfjameðferð tvisvar á dag (hámarks skammtur sem þolist í einlyfjameðferð) og sjúklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl >80 ml/mín.) sýndu fram á hækkað miðgildi 5-FU AUC_{0-inf} miðað við heilbrigða sjúklinga. Sjúklingar með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30 til 50 ml/mín.) sem fengu minnkaðan 20 mg/m² skammt tvisvar á dag sýndu ekki fram á neina verulega aukningu á miðgildi 5-FU AUC_{0-inf} miðað við heilbrigða hópinn. Aukin útsetning fyrir 5-FU hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi í þessari rannsókn og niðurstöður úr hermum í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum gefa til kynna að skammtur af Teysuno sem nemur 25 mg/m² tvisvar á dag hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi gæti valdið svipuðum styrk 5-FU í blóðvökva og fram kemur hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi sem fá 30 mg/m² tvisvar á dag sem einlyfjameðferð og einnig hjá þeim sem eru með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og fá 20 mg/m² tvisvar á dag.

Í kjölfar lyfjagjafar með minnkuðum skammti sem nemur 20 mg/m² af Teysuno einu sinni á dag hjá hópnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) reyndust AUC_{0-inf} eftir staka skammta og AUC_{0-τ} eftir marga skammta hvað varðar 5-FU u.þ.b. 2 sinnum hærra hjá hópnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi sem fékk 30 mg/m² tvisvar á dag. Því má búast við því að dagleg útsetning fyrir 5-FU sé sambærileg hjá þessum hópnum þar sem dagleg útsetning hjá hópnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi byggist á lyfjagjöf með Teysuno einu sinni á dag en dagleg útsetning fyrir 5-FU hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi byggist á lyfjagjöf með Teysuno tvisvar á dag. Hins vegar ber að hafa í huga að útsetning fyrir 5-FU getur verið breytileg og getur óvænt hækkað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi vegna óstöðugrar nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki kom fram neinn verulegur munur á AUC hvað varðar 5-FU, tegafúr, gimerasíl eða óterásíl, hvort sem var í kjölfar lyfjagjafar með stökum eða mörgum skömmtum af Teysuno 30 mg/m² tvisvar á dag hjá sjúklingum með væga, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi. Í kjölfar lyfjagjafar með stökum skammti varð vart við tölfræðilega marktæka minnkun C_{max} hvað varðar 5-FU og gimerasíl hjá hópnum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi miðað við það sem fram kom hjá heilbrigða hópnum, en ekki varð vart við þennan mun eftir lyfjagjöf með mörgum skömmtum.

Munur á kynþáttum

Í fasa I rannsókn voru lyfjahvörf Teysuno sem einlyfjameðferðar rannsökuð hjá asíubúum (Kínverjar/Malasíubúar) og hvítum einstaklingum (Bandaríkjamönnum). Í samræmi við minni virkni CYP2A6 hjá asíubúum reyndist AUC₀₋₁₂ fyrir tegafúr hærra og T_{1/2} lengra hjá asíubúunum en hjá hvítu einstaklingunum. AUC₀₋₁₂ gildi fyrir gimerasíl og úracíl voru svipuð í hópnum tveimur, sem gaf til kynna að DPD hemlun væri svipuð í hópi asíubúa og í hópi hvíttra einstaklinga. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á útsetningu fyrir 5-FU í hópnum tveimur. Hjá asíubúunum var AUC₀₋₁₂ gildi fyrir óterásíl u.þ.b. helmingur þess sem fram kom hjá hvítum einstaklingum, en þessi munur var ekki tölfræðilega marktækur þar sem mikill munur var á milli einstaklinga.

Rannsóknir á japönskum sjúklingum gefa til kynna að CYP2A6*4 breytileiki (polymorphism) hafi áhrif á lyfjahvörf Teysuno. Þrátt fyrir að afbrigði CYP2A6 hafi verið sett í samhengi við mun á lyfjahvörfum tegafúrs, er AUC gildi fyrir gimerasíl, sem verður fyrir áhrifum af nýrnastarsemi megin valdur að mismunandi lyfjahvörfum 5-FU. Í III. fasa (FLAGS) rannsókninni reyndist AUC gildi tegafúrs mun hærra hjá sjúklingum með CYP2A6*4 samsætu en enginn verulegur munur kom þó fram á AUG gildi 5-FU hvað varðar nýgengi aukaverkana. Því virðist munurinn á CYP2A6 breytileika hjá asiúbúum og vesturlandabúum ekki vera megin valdurinn að muninum á MTD hjá þessum hópum. Hins vegar gefa takmörkuð gögn sem liggja fyrir um CYP2A6*4/*4 arfgerðina hjá japönskum sjúklingum sem fá Teysuno til kynna verulega lækkun 5-FU gilda hjá þessum undirhópi. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta fyrir þennan undirhóp. Þessi CYP2A6*4 samstæða er sjaldgæf í hópi hvítra einstaklinga.

Börn

Engar lyfjavarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á Teysuno hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum ollu breytingum sem eru dæmigerðar fyrir lyfjagjöf með krabbameinslyfjum og kölluðu fram eiturverkanir á frumur sem skipta sér hratt, svo sem blóðleysi, minnkaða starfsemi ónæmiskerfis og meltingarfæra, truflun á sæðismyndun og rýrnun á æxlunarfærum karl- og kvendýra.

Meðferð með Teysuno olli ýmsum áhrifum á húð hjá rottum (hornlagskvilla á þófum og skotti) og hundum (hrúðri eða tæringu á húð). Auk þess varð vart við oflitun á húð og augum og ógagnsæi glæru hjá hundum og drer hjá rottum eftir endurtekna skammta. Þessar breytingar voru afturkræfar.

Teysuno virðist ekki hafa áhrif á frjósemi karl- og kvendýra hjá rottum; hins vegar olli lyfjagjöf á hvaða tíma sem var eftir getnað ýmsum göllum útvortis, í innnyflum og í beinagrind fóstura hjá rottum og kaninum. Því er mikil hætta á eiturverkunum á þroska við klíniska skammta, einkum fyrir tilstilli tegafúrs (5-FU) og að minna leyti fyrir tilstilli óterásíls.

Teysuno hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum. Teysuno reyndist ekki hafa stökkbreytandi áhrif þegar það var prófað *in vitro* með Ames prófi. Teysuno olli litningabrenslun *in vitro* í lungnafrumum kínverskra hamstra og örlitilli litningabrenslun *in vivo* í beinmerg músa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat

Skel hylkis

Gelatín
Rautt járnnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Natríumlárýlsúlfat
Talkúm

Prentblek

Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð
Indígókarmín (E132)
Karnóbavax
Bleikjað gljálakk

Glýserýlmónóóleat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PCTFE/PVC/Ál ógagnsæjar þynnur sem innihalda 14 hylki hver. Hver pakkning inniheldur ýmist 42 hylki, 84 hylki eða 126 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þvoið hendur eftir meðhöndlun hylkjanna.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. mars 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af tegafúri, 5,8 mg af gimerasíli og 15,8 mg af óterasíli (sem einkalíum).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 93,6 mg af laktósaeinhýdrati. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hylkið er hvítt og matt og á efri hluta hylkisins er prentað „TC442“ í gráu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Teysuno er ætlað fullorðnum:

- Til meðferðar við langt gengnu magakrabbameini þegar það er gefið ásamt cisplatíni (sjá kafla 5.1).
- Sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með oxalíplatíni eða írínótekani, með eða án bevacízúmabs, til meðferðar á sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum þar sem áframhaldandi meðferð með öðru flúorópýrímídín lyfi er ekki möguleg vegna handa- og fótahæilkennis eða eiturverkana á hjarta sem komu til undir viðbótarmeðferð eða samhlíða meinvörpum

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Teysuno skal aðeins ávísað af lækni sem hefur reynslu af meðferð krabbameinssjúklinga með æxlishefjandi lyfjum.

Ávísa skal sjúklingum lyfseðlum fyrir ógleðisstillandi lyfi og lyfi gegn niðurgangi.

Reikna þarf út líkamsyfirborð (BSA) sjúklings að nýju og aðlaga skal skammtinn af Teysuno ef þyngd sjúklings eykst eða minnkar sem nemur $\geq 10\%$ af þeirri þyngd sem áður var notuð til að reikna út líkamsyfirborð og ef breytingin er greinilega ekki af völdum vökvæðununar.

Skammtar

Langt gengið magakrabbamein þegar gefið er ásamt cisplatíni

Ráðlagður staðlaður skammtur af Teysuno, sem gefið er ásamt cisplatíni, er 25 mg/m² (miðað við tegafúr innihald) tvisvar á dag, kvölds og morgna, í 21 dag samfelld og síðan 7 daga hvíld (1 meðferðarlota). Þessi meðferðarlota er endurtekin á 4 vikna fresti.

Staðlaðir og minnkaðir skammtar af Teysuno og cisplatíni eru sýndir í töflu 1 og útreikningar skammta af Teysuno miðað við líkamsyfirborð þegar það er gefið með cisplatíni eru í töflu 2.

Ráðlagður skammtur af cisplatíni samkvæmt þessari skammtaáætlun er 75 mg/m² með innrennsli í bláæð á fjögurra vikna fresti. Hætta skal notkun cisplatíns eftir 6 lotur án þess að hætta notkun Teysuno. Ef notkun cisplatíns er hætt áður en 6 lotum lýkur má hefja meðferð með Teysuno einu sér þegar skilyrðum fyrir því að hefja meðferð þess á ný er fullnægt.

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá meðferð með Teysuno ásamt cisplatíni og framkvæma skal mjög reglulega blóðrannsóknir, þar með talin próf á blóðkornum, lifrarstarfsemi, nýrnastarfsemi og blóðsöltum. Hætta skal meðferð ef vart verður við versnun sjúkdóms eða óbærilegar eiturverkanir.

Sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín hvað varðar viðbótar vökvagjöf fyrir meðferð.

Skammtar Teysuno við langt gengnu magakrabbameini

Tafla 1: Staðlaður skammtur og skammtaminnkanir sem eru leyfilegar fyrir Teysuno og/eða fyrir cisplatín við langt gengnu magakrabbameini

Lyf	Staðlaður skammtur (mg/m ²)		Skammtaminnkun 1 (mg/m ²)		Skammtaminnkun 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
og/eða					
Cisplatín	75	→	60	→	45

^a Miðað við tegafúr innihald.

Skammtaútreikningar fyrir Teysuno við langt gengnu magakrabbameini

Tafla 2: Útreikningar á stöðluðum og minnkuðum skömmtum við langt gengnu magakrabbameini samkvæmt líkamsyfirborði (m²)

Teysono skammtur	Hver skammtur í mg (hver skömmtun) ^a	Heildar dagsskammtur í mg ^a	Fjöldi hylkja fyrir hvern skammt (2 skammtar/dag)	
			15 mg hylki ^a (brúnt/hvít)	20 mg hylki ^a (hvít)
Staðlaður skammtur^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Fyrsta skammtaminnkun^a: í 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Önnur skammtaminnkun^a: í 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Reiknið líkamsyfirborð (BSA) með tveimur tugasetum.
^a Miðað við tegafúr innihald.

Ristilkrabbamein með meinvörpum sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með oxalíplatíni eða írínótekani, með eða án bevacízúmabs, til meðferðar á þeim sem ekki geta haldið áfram meðferð með öðru flúorópýrímidín lyfi vegna handa- og fótahæilkennis eða eiturvekana á hjarta.

Ráðlagður skammtur við ristilkrabbameini með meinvörpum sem einlyfjameðferð er 30 mg/m² tvisvar daglega á dögum 1-14 með hléi einu sinni í viku (± bevacízúmab 7,5 mg/kg líkamsþyngdar á degi 1). Fyrir viðbótarmeðferð (með oxalíplatíni eða írínótekani), er ráðlagður skammtur 25 mg/m² tvisvar daglega daga 1-14 með hléi einu sinni í viku.

Skammtar Teysuno við ristilkrabbameini með meinvörpum

Tafla 3a: Staðlaðir og minnkaðir skammtar Teysuno sem einlyfjameðferð við ristilkrabbameini með meinvörpum

Lyf	Staðlaður skammtur (mg/m ²)		Fyrsta skammtaminnkun (mg/m ²)		Önnur skammtaminnkun (mg/m ²)
Teysuno	30a	→	25a	→	20a

^aMiðað við tegafúr innihald.

Tafla 3b: Staðlaðir og minnkaðir skammtar Teysuno sem viðbótarmeðferð við ristilkrabbameini með meinvörpum

Lyf	Staðlaður skammtur (mg/m ²)		Fyrsta skammtaminnkun (mg/m ²)

Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,c}
Og/eða			
Oxalíplátín ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Írínótekan ^{c,d}	150-225 ^f	→	g

^aMiðað við tegafúr innihald.
^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. *Oncology*. 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. *Acta Oncol*. 2016;55(7):881-885.
^d Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. *Manuscript Submitted 2021*.
^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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):376-388.
^f Þótt ráðlagður skammtur af írínótekani sé ekki þekktur og það notað samhliða Teysuno í skammtastærð milli 150-225 mg/m² er mest reynsla af skammtastærðum af írínótekani milli 180-200 mg/m²
^g Ekki er hægt að gera nein tilmæli og skammtaminnkun verður háð upphafsskammti

Útreikningar á Teysuno við ristilkrabbameini með meinvörpum

Tafla 4: Útreikningar á stöðluðum og minnkuðum skömmtum eftir líkamsyfirborði (m²) við ristilkrabbameini með meinvörpum

Teysuno skammtur	Stakur skammtur í mg (hver skammtur) ^a	Heildar daglegur skammtur í mg ^a	Fjöldi hylkja í hverjum skammti (2 skammtar á dag)	
			15 mg hylki ^a (brúnt/hvít)	20 mg hylki ^a (hvít)
Staðlaður skammtur: 30 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Fyrsta skammtaminnkun: í 25 mg/m²#				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Önnur skammtaminnkun: í 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1

Reiknið líkamsyfirborð (BSA) með tveimur tugasetum
^a Miðað við tegafúr innihald.
Kwakman JJM ofl. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, *Annals of Oncology* 2017, 28; (6): 1288–93
25 mg/m² er ráðlagður skammtur við viðbótarmeðferð með oxalíplátíni eða írínótekani

Aðlögun meðan á meðferð stendur

Almennt

Meðhöndla skal eiturverkun vegna lyfjagjafar með Teysuno með einkennamiðaðri meðferð og/eða með því að rjúfa meðferð eða með skammtaminnkun. Fræða skal sjúklinga sem taka Teysuno um áhættu af meðferðinni og ráðleggja skal þeim að hafa tafarlaust samband við lækniinn ef vart verður við í meðallagi alvarlega eða alvarlega eiturverkun.

Ekki skal bæta upp fyrir skammta sem falla niður vegna eiturverkana; og ef sjúklingur kastar upp eftir töku skammts skal ekki bæta upp fyrir þann skammt.

Þegar búið er að minnka skammtinn af Teysuno skal ekki auka hann á ný.

Skilyrði fyrir breytingu á skömmtum Teysuno

Breyta skal skömmtum vegna eiturverkana í samræmi við töflur 1, 3, 5, 6 og 7. Framkvæma má í mesta lagi tvær skammtaminnkanir í röð fyrir hvert lyf, eins og lýst er á töflu 1 fyrir langt gengið magakrabbamein og töflu 3 fyrir ristilkrabbamein með meinvörpum, ef vart verður við eiturverkanir. Hver skammtaminnkun svarar til u.þ.b. 20-25 % minnkunar skammts.

Ef um er að ræða langt gengið magakrabbamein sjá töflu 2 hvað varðar nákvæman fjölda Teysuno hylkja sem gefa skal á hverju skammtastigi,

Ef um er að ræða ristilkrabbamein með meinvörpum sjá töflu 4 hvað varðar nákvæman fjölda Teysuno hylkja sem gefa skal á hverju skammtastigi. Hvað varðar lágmarks skilyrði fyrir því að hefja Teysuno meðferð sjá töflu 8.

Við 4 vikna meðferðarlotu

Aðeins skal gefa Teysuno á dögum 1 til 21 í hverri lotu, þ.e. ekki skal gefa meðferðina á dögum 22 til 28 í lotu. Ekki skal bæta upp fyrir meðferðardaga lotu sem fallið hafa niður þegar lyfjagjöf var stöðvuð vegna eiturverkana.

Meðan á meðferðarlotu stendur skal aðlaga skammta fyrir hvort lyfið sem talið er vera í orsakasambandi við eiturverkanir, ef hægt er að greina slíkt. Ef bæði lyfin eru talin valda eiturverkunum eða ef ekki er mögulegt að greina þar á milli skal framkvæma skammtaminnkun fyrir bæði lyfin í samræmi við ráðlagða skammtaminnkunaráætlun.

Við upphaf næstu meðferðarlota

Ef nauðsynlegt þykir að seinka meðferð með annaðhvort Teysuno eða cisplatíni skal seinka lyfjagjöf beggja lyfja þar til skilyrðum fyrir að hefja meðferð á ný er fullnægt fyrir bæði lyfin, nema ef hætt er að nota annað lyfið fyrir fullt og allt.

Breytingar á skömmtum Teysuno vegna almennra aukaverkana, nema eiturvekana á blóð eða nýru

Tafla 5: Áætlun um skammtaminnkun fyrir Teysuno hvað varðar almennar meðferðartengdar eiturvekanir, nema eiturvekanir á blóð eða nýru

Eiturverkanastig ^a	Breytingar á skömmtum Teysuno í 21 dags meðferðarlotu	Aðlögun á skömmtum Teysuno fyrir næsta skammt / næstu lotu
Stig 1		
Hvaða tilvik sem er	Haldið áfram meðferð með sama skammti	Engin
Stig 2^{b,c}		
Hvaða tilvik sem er	Frestið meðferð fram að stigi 0 eða 1	Engin
Stig 3 eða hærra^c		
Fyrsta tilvik	Frestið meðferð fram að stigi 0 eða 1	Minnkið um 1 skammtaþrep frá fyrra þrepi
Annað tilvik	Frestið meðferð fram að stigi 0 eða 1	Minnkið um 1 skammtaþrep frá fyrra þrepi
Þriðja tilvik	Hættið meðferð	Hættið meðferð
^a Samkvæmt <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> staðli <i>Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute</i> , útgáfu 3.0. ^b Hvað varðar ógleði og/eða uppköst af stigi 2, skal veita bestu hugsanlegu meðferð gegn uppköstum áður en meðferð með Teysuno er hætt. ^c Læknirinn sem sér um meðferðina mun ákveða hvort sjúklingar skuli halda áfram meðferð án þess að skammtar séu minnkaðir eða meðferð stöðvuð vegna aukaverkana (burtséð frá stigi) sem ólíklegt er talið að reynist alvarlegar eða lífshættulegar (t.d. skalli, breytingar á kyngetu og húðþurrkur).		

Breytingar á skömmtum vegna eiturvekana á nýru

Mæla þarf kreatínín úthreinsun (CrCl) fyrir hverja lotu áður en meðferð hefst á degi 1.

Tafla 6: Breytingar á skömmtum Teysuno og cisplatíns í samræmi við gildi kreatínín úthreinsunar í upphafi meðferðarlotu.

Kreatínín úthreinsun	Breytingar á skömmtum Teysuno við upphaf meðferðarlotu	Breytingar á skömmtum cisplatíns við upphaf meðferðarlotu
≥ 50 ml/mín.	Engar breytingar á skömmtum	Engar breytingar á skömmtum
30 til 49 ml/mín.	Hefjið meðferð á einu þrepi af minnkuðum skammti	Hefjið cisplatín meðferð með 50 % skammtaminnkun frá síðustu lotu
< 30 ml/mín. ^a	Frestið meðferð þar til skilyrðum fyrir að hefja meðferð á ný er fullnægt (≥ 30 ml/mín.) og hefjið svo meðferð á einu þrepi af minnkuðum skammti	Frestið cisplatín meðferð þar til skilyrðum fyrir að hefja meðferð á ný er fullnægt (≥ 30 ml/mín.) og hefjið svo meðferð með 50 % skammtaminnkun frá síðustu lotu
^a Ekki er mælt með meðferð fyrir sjúklinga með CrCl <30 ml/mín. nema ávinningur af meðferð með Teysuno vegi greinilega þyngra en áhættan. Sjá leiðbeiningar í <i>Breytingar á skömmtum fyrir sérstaka sjúklingahópa / Skert nýrnastarfsemi</i> .		

Breytingar á skömmtum vegna eiturvekana á blóð

Tafla 7: Eiturverkanir á blóð sem krefjast frestunar á meðferð með Teysuno

Einingar	Daufkyrningar	Blóðflögur	Blóðrauði	Breytingar á skömmtum Teysuno
a.e.	$< 0,5 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$	4,0 mmól/l	Frestið meðferð þar til skilyrðum fyrir að hefja meðferð á ný er fullnægt (sjá töflu 8) og hefjið svo meðferð á einu þrepi af minnkuðum skammti.

Skilyrði fyrir því að meðferð með Teysuno sé hafin á ný

Tafla 8: Lágmarksskilyrði fyrir því að meðferð með Teysuno sé hafin á ný, hafi henni verið frestað vegna eiturvekunar

Önnur skilyrði en blóðfræðileg	Blóðfræðileg skilyrði
Grunngildi eða stig 1	Blóðflagnafjöldi $\geq 100 \times 10^9/l$
Útreiknuð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. ^a	Daufkyrningar $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Blóðrauði $\geq 6,2$ mmól/l
Reikna skal kreatínín úthreinsun í upphafi hverrar lotu áður en meðferð með Teysuno hefst á degi 1.	
^a Ekki er mælt með meðferð fyrir sjúklinga með CrCl < 30 ml/mín. nema ávinningur af meðferð með Teysuno vegi greinilega þyngra en áhættan. Sjá leiðbeiningar í <i>Breytingar á skömmtum fyrir sérstaka sjúklingahópa / Skert nýrnastarfsemi</i> .	

Breytingar á skömmtum fyrir sérstaka sjúklingahópa

Skert nýrnastarfsemi

- Lítillega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 51 til 80 ml/mín.)

Ekki er mælt með neinni aðlögun á stöðluðum skammti hjá sjúklingum með lítillega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

- Í meðallagi skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 til 50 ml/mín.)

Ráðlagður staðlaður skammtur hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi er 20 mg/m² tvisvar á dag (miðað við tegafúr innihald) (sjá kafla 4.8 og 5.2).

- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun minni en 30 ml/mín.)

Þrátt fyrir að búast megi við nokkuð svipaðri daglegri útsetningu fyrir 5-FU hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi við 20 mg/m² skammt einu sinni á dag og við 30 mg/m² skammt tvisvar á dag hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2), er ekki mælt með lyfjagjöf með Teysuno þar sem aukin hætta kann að vera á aukaverkunum á blóð og eitla nema ávinningur af meðferð vegi greinilega þyngra en áhættan (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjagjöf með Teysuno hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á skilun að halda (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Við báðum ábendingum er ekki mælt með neinni aðlögun á stöðluðum skammti hjá sjúklingum sem eru ≥ 70 ára (sjá kafla 4.8).

Hjá eldri og viðkvæmari sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum, þar sem áframhaldandi meðferð með öðru flúorópýrímídín lyfi er ekki möguleg vegna handa- og fótaheilkennis eða eiturverkana á hjarta er ráðlagður skammtur 20 mg/m^2 (lýst sem tegafúr innihaldi) tvisvar daglega, að morgni og að kvöldi, 14 sólarhringa í röð fylgt af 7 sólarhringa hvíld, til viðbótar við lækkaðan skammt af oxalíplatíni (100 mg/m^2 á degi 1 í þriggja vikna meðferðarlootu).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með aðlögun á stöðluðum skammti við báðar ábendingar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Kynþáttur

Ekki er mælt með aðlögun á stöðluðum skammti við báðar ábendingar hjá sjúklingum af asískum uppruna (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Þess vegna skal ekki gefa Teysuno börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Lyfjagjöf

Hylkin skal taka inn með vatni minnst 1 klst. fyrir eða 1 klst. eftir máltíð (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum (tegafúr, gimerasíl og óterasíl) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1).
- Saga um alvarlegar og óvæntar aukaverkanir í tengslum við flúorópýrímídín meðferð.
- Þekktur alger skortur á díhýdrópýrímídín dehydógenasa (DPD) (sjá kafla 4.4).
- Meðganga og brjóstagjöf.
- Alvarleg beinmergsbæling (alvarleg hvítkornafæð, daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð; sjá öflu 7).
- Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á skilun að halda.
- Samhliða lyfjagjöf annarra flúorópýrímídína með Teysuno.
- Nýleg eða samhliða meðferð með brivúdíni (sjá kafla 4.4 og 4.5 um milliverkanir lyfja).
- Frábendingar gegn cisplatíni; oxalíplatín, írínótekan og bevacízumab, sjá samsvarandi fylgiseðil.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkanir sem krefjast breytinga á skömmtum eru meðal annars niðurgangur og þurrkur. Flestar aukaverkanir eru afturkræfar og hægt að meðhöndla þær með einkennamiðaðri meðferð, með því að rjúfa meðferð og með skammtaminnkunum.

Beinmergsbæling

Tilkynnt var um meðferðartengda beinmergsbælingu, ásamt daufkyrningafæð, hvítornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi og blóðfrumnafæð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Teysuno samhliða cisplatíni. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með lágan hvítornafjölda hvað varðar sýkingar og hættu á öðrum fylgikvillum daufkyrningafæðar og veita skal meðferð samkvæmt læknisfræðilegum ábendingum (t.d. með sýklalyfjum, kyrningavaxtarþætti [*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF]). Sjúklingar með lágan blóðflagnafjölda eru í aukinni hættu á blæðingu og fylgjast skal vandlega með þeim. Breyta skal skammtinum eins og ráðlagt er í kafla 4.2.

Endurvakning lifrabólgu B

Hætta er á endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem fá Teysuno og bera lifrabólgu B, eru neikvæðir fyrir HBc-mótefnavaka og jákvæðir fyrir HBc-mótefni, eða eru neikvæðir fyrir HBs-mótefnavaka og jákvæðir fyrir HBs-mótefni.

Áður en meðferð með Teysuno er hafin skal kanna hvort sjúklingurinn sé með sýkingu af völdum lifrabólgu B. Hafa skal samráð við sérfræðinga í lifrarsjúkdómum og meðferðum við lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem hafa greinst með lifrabólgu B í sermi (þ.m.t. þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá sjúklingum sem greinast með lifrabólgu B meðan á meðferð stendur. Fylgjast skal náið með einkennum virkrar sýkingar af völdum lifrabólguveiru B hjá einstaklingum sem þurfa meðferð með Teysuno og bera lifrabólguveiru B allan tímann meðan á meðferð stendur og að meðferð lokinni er mælt með eftirliti með lifrarstarfsemi eða ummerkjum um veiruna.

Niðurgangur

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með niðurgang og gefa skal þeim vökva og uppþótarmeðferð með söltum ef þeir fá vökvaskort. Gefa skal fyrirbyggjandi meðferð gegn niðurgangi eftir þörfum. Hefja skal venjulega meðferð gegn niðurgangi (t.d. lóperamíð) og gefa vökva/ sölt í bláæð snemma þegar vart verður við niðurgang. Fresta skal skammti eða aðlaga hann ef vart verður við niðurgang af stigi 2 eða hærra, ef einkennin vara áfram þrátt fyrir fullnægjandi meðferð.

Vökvaskortur

Koma skal í veg fyrir eða leiðrétta vökvaskort og tengdar truflanir á blóðsöltum frá upphafi. Fylgjast skal vandlega með merkjum um þurrk hjá sjúklingum með lysterleysi, þróttleysi, ógleði, uppköst, niðurgang, munnbólgu og þarmastíflu. Vökvaskort skal meðhöndla með mikilli vökvagjöf og öðrum viðeigandi aðgerðum. Ef vart verður við vökvaskort af stigi 2 (eða hærra) skal fresta meðferð tafarlaust og vökvabúskapur leiðréttur. Ekki skal hefja meðferð á ný fyrr en vökvaskortur og undirliggjandi ástæður hans hafa verið meðhöndlaðar eða nægilegri stjórn hefur verið náð á þeim. Breyta skal skömmtum vegna aukaverkana eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á nýru

Meðferð með Teysuno ásamt cisplatíni getur tengst skammvinnri minnkun gauklasíunarhraða sem orsakast fyrst og fremst af þáttum sem eru ekki vegna starfsemi nýrna (t.d., þurrkur, ójafnvægi blóðsalta, o.s.frv). Tilkynt hefur verið um aukaverkanir af stigi 3 eða hærra, svo sem aukningu kreatíníns í blóði, minnkaða kreatínín úthreinsun, nýrnasjúkdóm vegna eiturverkana og bráða nýrnabilun hjá sjúklingum sem fengu Teysuno samhliða cisplatíni (sjá kafla 4.8). Til að hægt sé að greina breytingar á nýrnastarfsemi snemma í meðferðinni skal fylgjast náið með nýrnabreytum (t.d. kreatíníni í sermi og kreatínín úthreinsun). Ef vart verður við minnkun gauklasíunarhraða skal aðlaga skammta af Teysuno og/eða cisplatíni samkvæmt töflu 6 og beita viðeigandi stuðningsaðgerðum (sjá kafla 4.2).

Þurrkur og niðurgangur kunna að auka hættuna á eiturverkunum á nýru af völdum cisplatíns. Gefa skal mjög mikinn vökva (þvinguð þvagræsing) í samræmi við Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín til þess að draga úr hættu á eiturverkunum á nýru í tengslum við cisplatín meðferð.

Gimerasíl eykur útsetningu fyrir 5-flúorúrasíli (5-FU) með því að hamla DPD, sem er megin ensímið hvað varðar umbrot 5-FU. Gimerasíl hreinsast fyrst og fremst út um nýru (sjá kafla 5.2); þannig að hjá sjúklingum með ónóga nýrnastarfsemi minnkar úthreinsun gimerasíls um nýru og útsetning fyrir 5-FU eykst þar með. Búast má við að eiturverkanir tengdar meðferð aukist eftir því sem útsetning fyrir 5-FU eykst (sjá kafla 5.2).

Alvarlega skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með lyfjagjöf með Teysuno hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þar sem aukin hætta kann að vera á aukaverkunum á blóð og eitla og möguleiki er á óvæntri aukinni útsetningu fyrir 5-FU vegna óstöðugrar nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum, nema ávinningur af meðferð vegi greinilega þyngra en áhættan (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Eiturverkanir á augu

Algengustu meðferðartengdu eiturverkanirnar á augu hjá sjúklingum í rannsóknum í Evrópu/Bandaríkjunum (ESB/BNA) sem fengu Teysuno samhliða cisplatíni voru táraraskanir (8,8%), svo sem aukin táramyndun, augnþurrkur og áunnin tárastífla (dacryostenosis) (sjá kafla 4.8).

Flestar aukaverkanir á augu munu hverfa eða batna ef hætt er að gefa lyfið og með viðeigandi meðferð (notkun gervitára, sýklalyfja í formi augndropa, ísetningu gler- eða sílíkonröra í tárdepil eða tárasmugu og/eða notkun gleraugna frekar en augnlinsa). Reynt skal að tryggja að aukaverkanir á augu séu greindar snemma og fara strax til augnlæknis ef fram koma augneinkenni sem virðast viðvarandi eða draga úr sjón, svo sem táramyndun eða einkenni í glæru

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín hvað varðar augnkvilla sem fram kunna að koma við cisplatín meðferð.

Blóðþynningarlyf sem innihalda kúmarín afleiður

Sjúklingar sem fá meðferð með blóðþynningarlyfjum sem innihalda kúmarín afleiður skulu vera undir nákvæmu eftirliti varðandi blóðþynningarsvörum (fylgjast skal nákvæmlega með INR gildum fyrir próþrombínítíma [INR] eða próþrombínítíma [PT]) og aðlaga skal blóðþynningarskammtinn í samræmi við þau (sjá kafla 4.5). Notkun blóðþynningarlyfja sem innihalda kúmarín afleiður í klínískum rannsóknum hefur verið sett í samhengi við hækkuð INR gildi og blæðingu í meltingarvegi, tilhneigingu til blæðingar, blóðmigu og blóðleysi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Teysuno.

Brívúdín

Brívúdín má ekki gefa samhliða Teysuno. Tilkynt hefur verið um dauðsföll eftir samhliða notkun brívúdíns og capecitabíns. Það verða að vera að lágmarki 4 vikur frá lok meðferðar með brívúdíni áður

en meðferð með Teysuno hefst. Meðferð með brivúdíni má hefja 24 klst eftir síðasta skammt af Teysuno (sjá kafla 4.3 og 4.5). Ef sjúklingur á meðferð með Teysuno fær fyrir slysi brivúdín verður að gera allar ráðstafanir til að draga úr eiturverkunum af völdum Teysuno. Ráðlagt er að leggja sjúklinginn strax inn á sjúkrahús. Ráðstafanir skulu gerðar til að koma í veg fyrir sýkingar og ofþornun.

Díhýdrópýrimídín dehydrógenasa (DPD) örvar

Ef DPD örvi væri gefinn samhliða Teysuno er ekki víst að útsetning fyrir 5-FU næði verkunargildi. Þar sem engir DPD örvar eru þekktir sem stendur er ekki unnt að meta milliverkanir milli DPD örva og Teysuno.

Skortur á díhýdrópýrimídín dehydrógenasa (DPD):

DPD virkni takmarkar hraða á niðurbroti 5-flúorúrasíls (sjá kafla 5.2). Sjúklingar með skort á DPD eru því í aukinni hættu á flúorópýrimídín-tengdum eiturverkunum, þ.m.t. munnbólga, niðurgangur, slímubólga, daufkyrningafæð og taugaskemmdir.

Eiturverkanir tengdar skorti á DPD koma venjulega fram í fyrstu meðferðarlotu eða eftir skammtaaukningu.

Alger skortur á DPD

Alger skortur á DPD er mjög sjaldgæfur (tíðnin er 0,01–0,5% hjá hvíta kynstofninum). Sjúklingar með algeran skort á DPD eru í mikilli hættu á lífshættulegum eða banvænum eiturverkunum og þessa sjúklinga má ekki meðhöndla með Teysuno (sjá kafla 4.3).

Hlutaskortur á DPD

Talið er að hlutaskortur á DPD sé til staðar hjá 3–9% einstaklinga af hvíta kynstofninum. Sjúklingar með hlutaskort á DPD eru í aukinni hættu á alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum eiturverkunum. Íhuga skal að gefa minni upphafsskammta til að takmarka þessar eiturverkanir. Líta skal á skort á DPD sem breytu sem taka þarf tillit til í tengslum við aðrar hefðbundnar ráðstafanir til skammtaminnkunar. Skammtaminnkun í upphafi getur haft áhrif á verkun meðferðar. Ef engar alvarlegar eiturverkanir eru til staðar má auka síðari skammta að viðhöfðu vandlegu eftirliti.

Prófað fyrir skorti á DPD

Mælt er með prófun á svipgerð og/eða arfgerð áður en meðferð með Teysuno er hafin þrátt fyrir að óvissa hvað varðar ákjósanlegustu aðferðirnar til prófunar fyrir meðferð sé til staðar. Hafa skal viðeigandi klínískar leiðbeiningar í huga.

Þegar ekki hefur verið prófað áður, er mælt með að prófa þá sjúklinga þar sem skipti frá flúorópýrimídínlyfi yfir í Teysuno eru íhuguð vegna handa- og fótahæilkennis eða eiturverkana á hjarta til að ákvarða hvort DPD svipgerð og/eða arfgerð hafi haft áhrif á þróun eitrunaráhrifa annarra flúorópýrimídínlyfja.

Arfgerðarfræðileg einkenni skorts á DPD

Prófanir á sjaldgæfum stökkbreytingum í DPYD geninu fyrir meðferð geta greint sjúklinga með skort á DPD.

DPYD afbrigðin fjögur, þ.e.a.s. c.1905+1G>A [einnig þekkt sem DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 geta komið í veg fyrir ensímvirkni DPD, hvort sem er

að hluta til eða að öllu leyti. Önnur sjaldgæf afbrigði geta einnig hugsanlega tengst aukinni hættu á alvarlegum eða lífshættulegum eiturverkunum.

Vitað er að ákveðnar arfhreinar og samsettar arfblandnar stökkbreytingar í DPYD geninu (t.d. samsetningar afbrigðanna fjögurra með að minnsta kosti einni samsætu af c.1905+1G>A eða c.1679T>G) koma í veg fyrir ensímvirgni DPD að mestu eða öllu leyti.

Sjúklingar með ákveðin arfblandin DPYD afbrigði (þ.m.t. c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 afbrigði) eru í aukinni hættu á alvarlegum eiturverkunum þegar þeir fá meðferð með flúorópýrímídín.

Tíðni arfblandinnar c.1905+1G>A arfgerðar í DPYD geninu hjá sjúklingum af hvíta kynstofninum er um 1%, 1,1% fyrir c.2846A>T, 2,6–6,3% fyrir c.1236G>A/HapB3 afbrigði og 0,07 til 0,1% fyrir c.1679T>G.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um tíðni DPYD afbrigðanna fjögurra hjá öðrum einstaklingum af hvíta kynstofninum. Sem stendur eru DPYD afbrigðin fjögur (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) tæplega talin vera til staðar hjá einstaklingum af svarta kynstofninum eða hjá einstaklingum af asískum uppruna.

Svipgerðarfræðileg einkenni skorts á DPD

Til að greina svipgerðarfræðileg einkenni skorts á DPD er mælt með mælingum á blóðgildum innlæga DPD hvarfefnisins úrasíl (U) í plasma fyrir meðferð.

Aukin þéttni úrasíls fyrir meðferð tengist aukinni hættu á eiturverkunum. Þrátt fyrir að viðmiðunarmörk fyrir úrasíl sem skilgreina algeran skort og hlutaskort á DPD séu ekki þekkt að fullu, skal líta á gildi úrasíls í blóði ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml sem vísbendingu um hlutaskort á DPD, sem tengist um leið aukinni hættu á eiturverkunum flúorópýrímídíns. Líta skal á gildi úrasíls í blóði ≥ 150 ng/ml sem vísbendingu um algeran skort á DPD, sem tengist um leið hættu á lífshættulegum eða banvænum eiturverkunum flúorópýrímídíns.

Óstöðugleiki í tvíkirnaklasa (*Microsatellite instability, MSI*)

Teysuno hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með magakrabbamein og óstöðugleika í tvíkirnaklasa. Tengslin milli 5-FU næmis og óstöðugleika í tvíkirnaklasa hjá sjúklingum með magakrabbamein eru óljós og tengslin milli Teysuno og óstöðugleika í tvíkirnaklasa hvað varðar magakrabbamein eru ekki þekkt.

Glúkósa-/galaktósaóþol/vanfrásog

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með hina mjög sjaldgæfu erfðasjúkdóma galaktósaóþol, laktasaskort eða glúkósa/galaktósa vanfrásog skulu ekki taka þetta lyf.

Önnur flúorópýrímídín til inntöku

Ekki liggja fyrir neinar klínískar rannsóknir til samanburðar á Teysuno og öðrum -FU efnum til inntöku. Því má ekki nota Teysuno í stað annarra 5-FU lyfja til inntöku.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá fullorðnum eða börnum.

Brívúdín

Greint hefur verið frá klínískt marktækri verkun milli brívúdíns og flúorópýrímídíns (td capecítabíns, 5-flúorouracíls, tegafúrs) þar sem brívúdín hamlar díhýdrópýrímídín dehydógenasa. Þessi milliverkun

sem leiðir til aukinnar eiturverkunnar flúorópýrimídíni, er hugsanlega banvæn. Því skal ekki gefa brivúðín samhliða Teysuno (sjá kafla 4.3 og 4.4). Það verður að vera að lágmarki 4 vikna hlé frá síðastu meðferðar með brivúðíni þar til meðferð með Teysuno má hefjast. Meðferð með brivúðíni getur hafist 24 klukkustundum eftir síðasta skammt af Teysuno.

Önnur flúorópýrimídín

Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf með öðrum flúorópýrimídínum, svo sem capecítabíni, 5-FU, tegafúri eða flúcýtósíni, sem getur leitt til aukalegra eiturverkana. Mælt er með að lágmarki 7 daga útskilnaðartímabili á milli lyfjagjafa með Teysuno og öðrum flúorópýrimídínum. Virða skal útskilnaðartímabil sem greint er frá í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir önnur flúorópýrimídín lyf ef gefa á Teysuno í kjölfar annarra flúorópýrimídín lyfja.

CYP2A6 hemlar

Þar sem CYP2A6 er ensímið sem fer með lykilllutverk við umbreytingu tegafúrs yfir í 5-FU, skal forðast samhliða lyfjagjöf þekkts CYP2A6 hemils og Teysuno þar sem dregið getur úr virkni Teysuno (sjá kafla 5.2).

Fólínat/fólínsýra

Engar upplýsingar liggja fyrir um samtímis notkun fólínsýru með Teysuno ásamt cisplatíni. Hins vegar munu umbrotsefni fólínats/fólínsýru mynda þrígilda byggingu ásamt týmídýlat syntasa og flúordeoxýúridíni mónófosfati (FdUMP), sem hugsanlega eykur eiturverkun 5-FU á frumur. Gæta skal varúðar þar sem vitað er að fólínsýra magnar áhrif 5-FU.

Nítróímídasól, svo sem metrónídasól og mísónídasól

Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun nítróímídasóls með Teysuno ásamt cisplatíni. Hins vegar er hugsanlegt að nítróímídasól dragi úr úthreinsun 5-FU og auki því styrk 5-FU í blóðvökva. Ráðlagt er að gæta varúðar þar sem samhliða lyfjagjöf kann að auka eiturverkanir af völdum Teysuno.

Metótrexat

Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun metótrexats með Teysuno ásamt cisplatíni. Hins vegar hamlar fjölglátamatað metótrexat (polyglutamated methotrexate) týmídýlat syntasa og díhýdrófólat redúktasa og getur því hugsanlega aukið eiturverkun 5-FU í frumum. Ráðlagt er að gæta varúðar þar sem samhliða lyfjagjöf kann að auka eiturverkanir af völdum Teysuno.

Clózapín

Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun clózapíns með Teysuno ásamt cisplatíni. Vegna möguleika á samleggjandi lyfhrifum (eiturverkunum á merg) er hins vegar ráðlagt að gæta varúðar þar sem samhliða lyfjagjöf kann að auka áhættu og vægi aukaverkana á blóð af völdum Teysuno.

Címetidín

Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun címetidíns með Teysuno ásamt cisplatíni. Hins vegar er hugsanlegt að samliða lyfjagjöf dragi úr úthreinsun og auki þar með styrk 5-FU í blóðvökva. Ráðlagt er að gæta varúðar þar sem samhliða lyfjagjöf kann að auka eiturverkanir af völdum Teysuno.

Blóðþynningarlyf sem inniheldur kúmarín afleiður

Virgni blóðþynningarlyfs sem innihélt kúmarín afleiður magnaðist fyrir tilstilli Teysuno. Ráðlagt er að gæta varúðar þar sem samhliða lyfjagjöf Teysuno og blóðþynningarmeðferðar sem inniheldur kúmarín kann að auka hættuna á blæðingu (sjá kafla 4.4).

Fenýtóin

Flúorþýrimídín kunna að auka styrk fenýtóins í blóðvökva þega þau eru gefin samtímis fenýtóini og valda eiturverkunum af fenýtóini. Mælt er með tíðu eftirliti með magni fenýtóins í blóði/blóðvökva þegar Teysuno og fenýtóin eru gefin samtímis. Ef notkun fenýtóins er æskileg skal aðlaga skammtinn samkvæmt Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir fenýtóin. Ef vart verður við eiturverkanir af fenýtóini skal beita viðeigandi aðferðum.

Annað

Samkvæmt öðrum upplýsingum en klínískum er hugsanlegt að allópúrínól dragi úr virkni gegn æxlum vegna bælingar á fosfórýlerun 5-FU. Því skal forðast samtímis lyfjagjöf með Teysuno.

Matur

Lyfjagjöf Teysuno með máltíð dró úr útsetningu fyrir óterasíli og gimerasíli, en áhrifin reyndust meiri á óterasíl en á gimerasíl (sjá kafla 5.2). Lyfið skal taka með vatni minnst 1 klst. fyrir eða 1 klst. eftir máltíð (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf/Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan þær fá meðferð með þessu lyfi.

Bæði karlar og konur þurfa að nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð með Teysuno er hætt.

Meðganga

Meðganga er frábending við notkun Teysuno (sjá kafla 4.3). Tilkynnt hefur verið um tilfelli um afbrigðileika fósturs. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun. Eins og á við um önnur flúorþýrimídín olli lyfjagjöf Teysuno fósturláti og vanskapandi áhrifum hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Ef sjúklingur verður þungaður meðan hann fær Teysuno, skal hætta meðferðinni og útskýra hugsanlega áhættu fyrir fóstur. Íhuga skal erfðafræðilega ráðgjöf.

Brjóstgjöf

Brjóstgjöf er frábending við notkun Teysuno (sjá kafla 4.3). Ekki er vitað hvort Teysuno eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi gögn um lyfjahvörf/eiturverkanir hjá dýrum hafa sýnt fram á útskilnað Teysuno eða umbrotsefna þess í mjólk (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungabörn. Hætta verður brjóstgjöf meðan á meðferð stendur með Teysuno.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Teysuno ásamt cisplatíni á frjósemi manna. Í forklínískum rannsóknum virtist Teysuno ekki hafa áhrif á frjósemi karlkyns og kvenkyns rotta (sjá kafla 5.3).

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín hvað varðar áhrif cisplatíns á frjósemi, þungun og brjóstgjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Teysuno hefur væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla þar sem þreyta, svimi, þokusýn og ógleði eru algengar aukaverkanir af Teysuno samhliða cisplatíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisatriða

Heildar öryggi Teysuno samhliða cisplatíni byggist fyrst og fremst á gögnum úr klínískri rannsókn á 593 sjúklingum með langt gengið magakrabbamein sem fengu þessa meðferðaráætlun. Auk þess liggja fyrir upplýsingar um reynslu eftir markaðssetningu hvað varðar fleiri en 866.000 asíska (einkum japanska) sjúklinga.

Hjá 593 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Teysuno ásamt cisplatíni voru algengustu alvarlegu aukaverkanirnar (Stig 3 eða hærra og tíðni að lágmarki 10 %) daufkyrningafæð, blóðleysi og þreyta.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi fyrirsagnir eru notaðar til að flokka aukaverkanir eftir tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Tíðniflokkarnir mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir koma frá 593 sjúklingum sem fengu Teysuno ásamt cisplatíni í klínískum rannsóknum. Tíðni læknisfræðilega marktækra aukaverkana sem eru mjög sjaldgæfar eða koma örsjaldan fyrir er metin samkvæmt eftirliti eftir markaðssetningu hjá 866.000 sjúklingum í Asíu (aðallega japönskum) sem fengu meðferð sem innihélt Teysuno. Hvert heiti kemur eingöngu fram í þeim flokki þar sem það kemur oftast fyrir og í hverjum tíðniflokki er aukaverkununum raðað upp þannig að þær alvarlegustu eru fremst.

Tafla 9: Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst

Flokkun eftir líffærum ^a	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar / Koma örsjaldan fyrir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Blóðsýking ásamt daufkyrningafæð, blóðeitrunarlost, blóðeitrun, sýking, lungnabólga, bakteríudreyri, sýking í öndunarvegi, sýking í efri hluta öndunarvegjar, bráð nýrna- og nýrnaskjóbólga, þvagsýrasýking, hálsbólga, nefkoksbólga, nefslímubólga, tannskýking, hvítsveppasýking, herpes á munn, naglgerðisbólga, húðkýli	Endurvakning lifrabólgu B
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)			Blæðing úr æxli, krabbameinsverkir	
Blóð og eitlar	Daufkyrninga-fæð, hvítfrumna-fæð, blóðleysi, blóðflagnafæð	Daufkyrningafæð ásamt hita, eitilfrumna-fæð,	Blóðfrumna-fæð, lenging prótrombín tíma, hækkað INR gildi, prótrombín lækun, stytting prótrombín tíma, kyningager, hvítkornaríki, eósíníklafjöld, eitilfrumurfki, fækkun einkyrninga, aukning einkyrninga, blóðflagnafjölgun	Blóðstorkusótt
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	
Innkirtlar			Nýrnahettnablæðing	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	Vessaþurrð, kalíumskortur í blóði, natríumskortur í blóði, kalkskortur í blóði, magnesíumskortur í blóði, albúmínskortur í blóði, blóðkalíumhækkun	Hár blóðsykur, Aukning alkálín fosfatasa í blóði, laktat dehydrógenasa í blóði hækkaður, blóðfosfatlækun, magnesíumhækkun, þvagsýrugigt, prótínskortur í blóði, ofgnótt glóbúlíns í blóði, blóðfituhækkun, minnkuð inntaka um munn	

Flokkun eftir líffærum ^a	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar / Koma örsjaldan fyrir
Gedræn vandamál		Svefnleysi	Rugl, óróleiki, persónuleikaröskun, ofsjónir, þunglyndi, kvíði, minnkuð kynhvöt, kynferðisleg hömlun	
Taugakerfi	Útlægur taugakvilli	Svimi, höfuðverkur, truflað bragðskyn,	Heilablóðfall, slag í hnykli, heila- og æðaröskun, krampar, blóðþurrðarslag, yfirlíð, helftarlömum, málstol, slingur, efnaskiptaheilakvilli, meðvitundarleysi, heyrnartaugarbólga, minnisröskun, jafnvægisröskun, svefnhöfgi, skjálfti, bragðleysi, lyktarröskun, brunatilfinning, náladofi	Innlyksuheila-bólga, lyktarleysi
Augu		Sjóntruflun, táraröskun, tárubólga, glæruröskun ^b	Augnofnæmi, sigið augnlok, roði á augnloki	
Eyru og völundarhús		Heyrnarskerðing, heyrnarleysi	Svimi, eyrnabólga, óþægindi í eyra	
Hjarta			Hjartabilun, brátt hjartadrep, vökvasöfnun í gollurshúsi, gáttatif, hjartaöng, tif í hjarta, hraðtaktur, hjartsláttarónot	
Æðar		Lágþrýstingur, Segamyndun í djúpbláæðum, háþrýstingur	Segamyndun í mjaðmarslagæð, lost af völdum vökvataps, segamyndun í slagæð útlíms, segamyndun, roðapöt, segamyndun í bláæð innan mjaðma, segabláæðabólga, bláæðabólga, grunnlæg bláæðabólga, réttstöðu lágþrýstingur, margúll, blóðsöfnun, hitakóf	
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti		Mæði, blóðnasir, hiksti, hósti	Lungnasegarek, blæðing í öndunarvegi, mæði við áreynslu, verkur í koki og barkakýli, nefrennsli, roði í koki, ofnæmiskvef, raddtruflanir, hósti ásamt uppgangi, stíflað nef	Millivefslungna-sjúkdómur
Meltingarfæri	Niðurgangur, uppköst, ógleði, hægðatregða	Blæðing í meltingarvegi, munnbólga, bólga í meltingarvegi, uppþemba, kviðverkir, kyngingartregða, óþægindi í kvið, meltingarónot, munnþurrkur	Gat í meltingarvegi, bólga í vélinda, sýking í meltingarvegi, þarmalömun, þarmastífla, skinuholsvökvi, bjúgur í vör, krampi í vélinda, magasár, vélindabakflæði, magabólga vegna vélindabakflæðis, aftanskinutrefjun, meltingarröskun, blæðing frá endaparmi, gyllinæð, ofseyting munnvatns, klígja, munnvatnskirtilsröskun, varabólga, ofgleypling lofts, ropi, tunguhvot, verkur í munni, hætta á að brotni úr tönnum,	Bráð brisbólga, svæðisgarnabólga í dausgörn
Lifur og gall		Gallrauðadreyri, aukning alanín amínótransferasa, aukning aspartat amínótransferasa	Lifrarpróf óeðlileg, aukning gamma glútamýltransferasa	Bráð lifrabilun
Húð og undirhúð		Handa-fótaheilkenni, útbrot, oflitun á húð, húðþurrkur, kláði, skall	Útbrot ásamt flögnun, húðflögnun, flökkudrepsroði, blöðrur sem innihalda blóð, ofnæmishúðbólga, húðviðbrögð, húðbólga með þrymlabólum, roði, aukin tilhneiging til mars, purpuri, ofsvitnun, nætursviti, naglarýrnun, húðlitarröskun, breyting á húðlit, ofvöxtur hárs	Drep í húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi-viðbrögð, naglaröskun
Stoðkerfi og stoðvefur		Verkir í stoðkerfi og stoðvef	Vöðvakrampar, liðverkir, verkir í útlímum, bakverkir, verkur í hálsi, beinverkir, þroti í lið, óþægindi í útlím, stífleiki í vöðvum, slappleiki í vöðvum	Rákvöðvalýsa

Flokkun eftir líffærum ^a	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar / Koma örsjaldan fyrir
Nýru og þvagfæri		Nýrnabilun, aukið kreatínín í blóði, hægari gauklasíun, aukið þvagefni í blóði	Nýrnakvilli með eiturverkunum, þvagþurrð, blóðmiga, skert nýrnastarfsemi, tíð þvaglát að degi til, aukið kreatínín í blóði, minnkað kreatínín í blóði	
Æxlunarfæri og brjóst			Ristrufun, eymsli í brjóstum, verkur í geirvörtum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta, þróttleysi	Bólga í slímhúð, sótthiti, þyngdartap, útlímabjúgur, hrollur	Bilun í ýmsum líffærum, minnuð afköst, viðbrögð á stungustað, verkir, bjúgur, verkur fyrir brjósti, óþægindi fyrir brjósti, almennur bjúgur, bjúgur í andliti, staðbundinn þroti, staðbundinn bjúgur, þyngdaraukning, snemmkomin seddutilfinning, kuldatilfinning, aukaverkun á stungustað, máttleysi	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar meðferðar			Mar, röng lyfjagjöf	
^a Aukaverkunum í líffæraflokknum Rannsóknarniðurstöður hefur verið raðað eftir klínískt viðeigandi marklíffærum. Eitt stakt heiti hefur verið valið fyrir mismunandi MedDRA heiti sem voru talin lík á klínískan hátt. ^b Þ. á m. glæruþekjugalli, fleiður á glæru, skemmd á glæru, ógegnsæi glæru, gat á glæru, glærubólga, deplaglærubólga, sáraglærubólga, skortur á stofnfrumum á mótum (limbus) glæru og hvítu, minnkuð sjónskerpa, sjónskerðing og þokusýn.				

Aðrar klínískrar rannsóknir með Teysuno ásamt cisplatíni

Þrátt fyrir að aðrir skammtar og aðrar skammtaáætlanir væru notuð í rannsóknum á Teysuno ásamt cisplatíni sem framkvæmdar voru í Japan, voru öryggisupplýsingar úr þessum rannsóknum svipaðar og algengustu eiturverkanirnar voru eiturverkanir á blóð, eiturverkanir á meltingarfæri, þreyta og lystarleysi.

Eftirlit eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með magakrabbamein

Öryggisupplýsingar varðandi Teysuno sem fram komu í rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu í Japan hjá 4.177 sjúklingum sem fengu Teysuno við langt gengnu magakrabbameini, voru yfirleitt svipaðar því sem fram kom eftir þessa lyfjasamsetningu og í japönskum skráningarrannsóknum (þ.e. helstu eiturverkanirnar voru hvítfrumnafeð, lystarleysi og ógleði/uppköst).

Öryggi Teysuno til meðferðar á sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum þar sem áframhaldandi meðferð með öðru flúorópýrímídín lyfi er ekki möguleg vegna handa- og fótaheilkennis eða eiturverkana á hjarta

Í undirhóp af 53 sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum, í ferilhóp af 200 sjúklingum með ólík æxli, gat meirihlutinn (92%) af sjúklingunum með ristilkrabbamein með meinvörpum sem þróaði með sér eiturverkanir á hjarta við lyfjameðferð með capecítabíni eða 5-FU á öruggan hátt skipt yfir í S-1 meðferð og haldið áfram meðferð, þar sem endurtekin eiturverkun á hjarta (af 1. gráðu) sást í 8% tilfella. Aðrar aukaverkanir við S-1 meðferð í þessum undirhóp voru eiturverkanir á blóð af 3.-4. gráðu í 8% tilfella ásamt aukaverkunum öðrum en blóðfræðilegum af 2.-4. gráðu í 36% tilfella (taugakvillar 15%, sýkingar 7%, segamyndanir 6%, niðurgangur 4%, ógleði 2%, handa- og fótaheilkenni 2%). Í afturskyggnri rannsókn með 47 sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum frá hollenski ristilkrabbameinsskrá (PLCRC) þar sem skipt var yfir í S-1 meðferð vegna handa- og fótaheilkennis (n=36) eða eiturverkana á hjarta (n=10) vegna meðferðar með capecítabíni, dró verulega úr einkennum handa- og fótaheilkennis eða þau hurfu alveg ásamt því að ekki sáust nein tilfelli endurtekinna eiturverkana á hjarta í þeim tíu sjúklingum þar sem skipti var í S-1 meðferð vegna aukaverkana á hjarta.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturverkanir á augu

Eftirfarandi heiti vegna eiturverkana á augu sem tengjast meðferðinni hefur verið raðað saman sem hér segir. Eina aukaverkunin sem var af stigi 3 eða hærra var minnkuð sjónskerpa.

- Til Sjóntruflana flokkast aukaverkanirnar þokusýn, tvísýni, ljósblossar, minnkuð sjónskerpa og blinda;
- Til Táraraskana teljast aukaverkanirnar aukin taramyndun, augnþurrkur og áunnin tárastífla;
- Til Augnraskana teljast aukaverkanirnar augnkláði, blóðsöfnun í auga, erting í auga, augnröskun og tilfinning um aðskotahlut í auga.

Taugakvilli

Greint var frá miðlægum og útlægum taugakvilla hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Teysuno ásamt cisplatíni. Heitið útlægur taugakvilli á við um eftirfarandi aukaverkanir sem tilkynnt var um: útlægur skyntaugakvilli, náladofi, skert snertiskyn, útlægur taugakvilli, fjöltaugakvilli, eiturverkanir á taugar og truflun á snertiskyni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Samanburður á öryggi hjá 71 sjúklingi ≥ 70 ára (aldraðir) annars vegar og 450 sjúklingum < 70 ára hins vegar, sem fengu Teysuno ásamt cisplatíni í FLAGS rannsókninni, leiddi í ljós að nýgengi allra aukaverkana af stigi 3 eða hærra (62 % samanborið við 52 %), allra alvarlegra aukaverkana (30 % samanborið við 19 %) og fjöldi þeirra sem hættu meðferð fyrir tímann vegna aukaverkana af völdum bæði Teysuno og cisplatíns (21 % samanborið við 12 %) reyndist meiri hjá sjúklingum ≥ 70 ára. Þýðisgreining á lyfjahvörfum leiddi í ljós að útsetning fyrir 5-FU jókst yfirleitt einnig með aldri, en vægi aukningarinnar var innan marka breytileika á milli einstaklinga. Þessar breytingar eftir aldri tengdust breytingum á nýrnastarfsemi samkvæmt mælingum á kreatínín úthreinsun (sjá kafla 5.2).

Kyn

Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á öryggi hjá körlum (N=382) annars vegar og konum (N=139) hins vegar í FLAGS rannsókninni.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 5.2)

Samanburður á 218 sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi í byrjun (CrCl 51 til 80 ml/mín.) og 297 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi upphaflega (CrCl > 80 ml/mín.) sem meðhöndlaðir voru með Teysuno ásamt cisplatíni í FLAGS rannsókninni gaf til kynna að enginn klínískt marktækur munur væri á öryggi hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi annars vegar og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi hins vegar.

Í rannsókn sem framkvæmd var á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í öllum hópum niðurgangur (57,6%), ógleði (42,4%), uppköst (36,4%), þreyta (33,3%) og blóðleysi (24,2%). Í þessari rannsókn voru 7 sjúklingar með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi meðhöndlaðir með 20 mg/m² af Teysuno tvisvar á dag en 7 sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi fengu 20 mg/m² af Teysuno einu sinni á dag. Ekki varð vart við neinar eiturverkanir sem kölluðu á takmörkun skammta í lotu 1 hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Tíðni aukaverkana á blóð og eitla reyndist vera 28,6% hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 44,4% hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi í öllum lotum. Skammturinn var minnkaður niður í 13,2 mg/m² einu sinni á dag við upphaf lotu 12 hjá einum sjúklingi í hópnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi vegna aukaverkunar (niðurgangur af stigi 2) í lotu 11.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með Teysuno einu og sér eða í samsetningu með cisplatíni hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Stærsti staki skammtur sem tekinn var af Teysuno var 1.400 mg; viðkomandi sjúklingur fékk hvítfrumnafeð (stig 3). Einkenni bráðrar ofskömmtnunar sem greint var frá voru m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur, slímhimnubólga, erting í meltingarvegi, blæðing, beinmergsbæling og öndunarbílun. Læknisfræðileg viðbrögð við ofskömmtnun er viðeigandi meðferð og stuðningsaðgerðir til þess að draga úr klínískum einkennum og koma í veg fyrir hugsanlega fylgikvilla í tengslum við þau.

Ekki er til neitt þekkt mót efni gegn ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ærlis hemjandi lyf, andmetabólítar, ATC flokkur: L01BC53.

Verkunarháttur

Teysuno er flúorþýrimídín krabbameinslyf til inntöku. Það er stöðluð skammtablanda þriggja virkra efna, tegafúrs, sem breytist í krabbameinslyfið 5-FU eftir frásog; gimerasíls, díhýdróþýrimídín dehydrógenasa (DPD) hemils sem kemur í veg fyrir niðurbrot 5-FU í líkamanum; og óterasíls, orotat fosfóríbósýltransferasa (OPRT) hemils sem dregur úr virkni 5-FU í eðlilegri slímhúð í meltingarvegi. Þessi blanda tegafúrs, gimerasíls og óterasíls er í mólhlutfallinu 1:0,4:1 sem er ákjósanlegt til að viðhalda útsetningu fyrir 5-FU og þar með virkni gegn æxlum um leið og dregið er úr eiturveknum í tengslum við 5-FU eitt og sér.

Tegafúr er forlyf 5-FU og hefur gott aðgengi eftir inntöku. Í kjölfar inntöku breytist tegafúr smátt og smátt í 5-FU *in vivo*, einkum fyrir tilstilli virkni CYP2A6 ensímsins í lifur. 5-FU umbrotnar fyrir tilstilli lifrarensímsins DPD. 5-FU er virkjað innan frumna með fosfórýlerun yfir í virkt umbrotsefni þess, 5-flúor-deoxýúridín-mónófosfat (FdUMP). FdUMP og afoxað fólat bindast týmidýlat syntasa og leiða þannig til myndunar þríþætts efnaflóka sem hamlar nýmyndun DNA. Auk þess er 5-flúorúridín-þrífosfat (FUTP) byggt inn í RNA og truflar því virkni RNA.

Gimerasíl hamlar umbroti 5-FU með því að hamla sértækt og afturkræft DPD, sem er megin ensímið í umbroti 5-FU þannig að meiri styrkur 5-FU næst í blóðvökva með lægri skammti tegafúrs.

Í kjölfar inntöku dreifðist óterasíl af miklum styrk í eðlilegan vef í meltingarvegi en í mun minni styrk í blóði og æxlisvef í dýrarrannsóknum.

Lyfhrif

Í rannsókn á smáauknum skömmtum þar sem þol gagnvart 5-FU var borið saman hvað varðar Teysuno annars vegar og tegafúr + gimerasíl hins vegar (ekkert óterasil), reyndist ekki mögulegt að ná 25 mg/m² skammti án óterasils vegna eiturverkana sem urðu til þess að takmarka þurfti skammta (niðurgangur af stigi 3 hjá 2 sjúklingum og hjarta- og öndunarbílun hjá 1 sjúklingi) í tegafúr + gimerasíl arminum. Lyfjahlvörf 5-FU voru svipuð hvort sem óterasil var til staðar eða ekki.

Miðgildi hámarks styrks 5-FU í blóðvökva (C_{max}) og svæðisins undir blóðþéttni-tímaferlinum (AUC) voru u.þ.b. 3 sinnum hærra eftir lyfjagjöf með Teysuno en eftir lyfjagjöf með tegafúri einu sér, þrátt fyrir 16 sinnum lægri skammt af Teysuno (50 mg af tegafúr) en tegafúri einu sér (800 mg), en þetta er vegna hömlunar DPD fyrir tilstilli gimerasils. Hámarks styrkur úracíls í blóðvökva kemur fram eftir 4 klst. en grunnildi koma fram á ný innan u.þ.b. 48 klst. eftir skömmun sem gefur til kynna að hömlun DPD fyrir tilstilli gimerasils sé afturkræf.

Rannsókn sem framkvæmd var á áhrifum Teysuno á endurskautun hjarta hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein var skilgreind sem neikvæð rannsókn samkvæmt leiðbeiningum *International Conference on Harmonisation (ICH)*. Ekki varð vart við neitt stöðugt samhengi á milli gilda fyrir heildar QTcF bil eða breytingar frá grunnildi og hámarks styrks innihaldsefna Teysuno í blóðvökva.

Núverandi meðferðaráætlun var ákvörðuð í fasa I rannsókn með því að meta hópa sem fengu Teysuno og cisplatín sem nam 30 mg/m² annars vegar og sem nam 60 mg/m² hins vegar (eiturverkanir sem kröfðust takmörkun á skömmtum voru þreyta, niðurgangur og vökvatap); 25 mg/m² og 60 mg/m²; og 25 mg/m² og 75 mg/m². Þrátt fyrir að engar eiturverkanir sem kröfðust takmörkun á skömmtum kæmu fram í síðasta hópnum var skammturinn af cisplatíni ekki hækkaður meira en sem nemur 75 mg/m².

Verkun og öryggi

Í fasa III FLAGS rannsókninni var ekkert greinilegt samhengi á milli AUC fyrir 5-FU (Teysuno/cisplatín armur) og styrks 5-FU (5-FU/cisplatín armur) meðan á lotu 1 stóð annars vegar og verkunarniðurstaðna hvað varðar heildarlifun (OS) eða lifun án framgangs sjúkdóms (PFS) hins vegar.

I. fasa rannsókn var framkvæmd til þess að meta lyfjahlvörf innihaldsefna Teysuno og umbrotsefna þeirra hjá krabbameinssjúklingum með skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Í þessari rannsókn var virkni gegn æxlum mæld samkvæmt bestu heildar æxlissvörun. Meirihluti (70,4%) sjúklinga sýndi fram á stöðugan sjúkdóm sem bestu svörun (byggt á mati rannsóknaraðila samkvæmt RECIST viðmiðun) og 29,6% sjúklinga sýndu fram á framgenginn sjúkdóm sem bestu heildarsvörun. Ekki varð vart við neinar eiturverkanir sem kölluðu á takmörkun skammta í fyrstu meðferðarlotu.

Langt gengið magakrabbamein:

Gögn úr fjölsetra, fjölþjóðlegri (að Asíu undanskilinni), slembiraðaðri, opinni fasa III klínískri samanburðarrannsókn (FLAGS) styðja notkun Teysuno ásamt cisplatíni til meðferðar á sjúklingum með langt gengið magakrabbamein. Í þessari rannsókn var 521 sjúklingi slembiraðað til að fá meðferð með Teysuno (25 mg/m² til inntöku tvisvar á dag í 21 dag og síðan 7 daga hlé) og cisplatín (75 mg/m² innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti); og 508 sjúklingum var slembiraðað til meðferðar með 5-FU (1.000 mg/m²/24 klst. sem samfelld innrennsli í bláæð á dögum 1 til 5, endurtekið á 4 vikna fresti) og cisplatíni (100 mg/ sem samfelld innrennsli í bláæð á degi 1, endurtekið á 4 vikna fresti). Upplýsingar um sjúklinga er að finna á töflu 10.

Tafla 10: Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnupplýsingar um sjúklinga í FLAGS rannsókninni

	Teysuno + cisplatín 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + cisplatín 100 mg/m ² (N=508)
Kyn, n (%)		
Karlur	382 (73)	347 (68)
Konur	139 (27)	161 (32)
Aldur, ár		
Miðgildi (bil)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Kynþáttur, n (%)		
Hvítir	447 (86)	438 (86)
Svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	5 (1,0)	7 (1,4)
Asiubúar	4 (0,8)	4 (0,8)
Indíánar eða frumbyggjar Alaska	4 (0,8)	6 (1,2)
Aðrir	61 (12)	53 (10)
ECOG afkastastuðull, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Staðsetning fyrstu meinsemdar, n (%)		
Magi	438 (84)	417 (82)
Maga- og vélindamót	82 (16)	88 (17)
Hvort tveggja	1 (0,2)	3 (0,6)
Meinvarpasjúkdómur, n (%)		
≥ 2 meinvörp	497 (95)	488 (96)
≥ 2 meinvörp	340 (65)	327 (64)

Hvað varðar aðalendapunkt heldarlifunar reyndist Teysuno ásamt cisplatíni ekki síðra en 5-FU ásamt cisplatíni (sjá töflu 11). Þegar megin greiningin fór fram var miðgildi eftirfylgni hvað varðar heldarlifun hjá greiningarþýðinu í heild 18,3 mánuðir.

Tafla 11: Heildarlifun og lifun án framgangs sjúkdóms í FLAGS

Endapunkturþýði	Teysuno + cisplatín		5-FU + cisplatín		Áhættuhlutfall [95 % CI]
	N	Miðgildi [95 % CI], mánuðir	N	Miðgildi [95 % CI], mánuðir	
Heildarlifun					
Meðferðarhópur	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Greiningarþýði í heild	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Lifun án framgangs sjúkdóms					
Greiningarþýði í heild	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

Öryggisbil; greiningarþýði í heild= allir slembiraðaðir, meðhöndlaðir sjúklingar samkvæmt greiningu eftir vali (megin greiningarþýði)

Börn

Lyfjastofnun Evrópu (EMA) hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Teysuno hjá öllum undirhópum barna við kirtilkrabbamein í maga (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um upplýsingar um notkun handa börnum).

Ristilkrabbamein með meinvörpum eftir skipti yfir í Teysuno þegar áframhaldandi meðferð með öðru flúorópýrímidín lyfi var ekki möguleg vegna handa- og fótaheilkennis eða eiturverkana á hjarta.

Í evrópskri hóprannsókn með 200 sjúklingum sem voru færðir af 5-FU eða capecítabín byggðri meðferð vegna eiturverkana á hjarta og látnir halda áfram með Teysuna byggða meðferð, var undirhópur af sjúklingum með ristilkrabbamein (n=53). Í þessum undirhóp af sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum, gat meirihlutinn (92%) af sjúklingunum með ristilkrabbamein með meinvörpum skipt á öruggan hátt yfir í Teysuno og haldið áfram meðferð óháð meðferðarsamsetningum, þar sem endurtekin eiturverkun á hjarta sást í 8% tilfella (allt 1.gráðu). Með þessum skiptum gátu allir sjúklingar = 100% lokið planaðri lyfjameðferð. Að auki, fyrir sjúklinga með ristilkrabbamein með meinvörpum, var miðgildi heldarlifunar 26 mánuðir (95% CI 22-31), með 12% 5 ára lifun.

Í afturskyggri rannsókn með 47 sjúklingum með ristilkrabbamein með meinvörpum frá hollenski ristilkrabbameinsskrá (PLCRC) þar sem skipt var yfir í S-1 meðferð vegna handa- og fótaheilkennis (n=36) eða eiturverkana á hjarta (n=10) vegna meðferðar með capecítabíni, var miðgildi tímans frá upphafi meðferðar með capecítabíni til fyrsta skráða framgangs sjúkdóms eftir upphaf meðferðar með S-1 414 dagar (95% öryggisbil er 332-568 dagar).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf stakra og margra skammta af Teysuno ásamt cisplatíni voru metin í þremur rannsóknum. Átján rannsóknir voru framkvæmdar í viðbót á lyfjahlvörfum þar sem lyfin úr samsetningunni voru notuð sem einlyfjameðferð. Allar rannsóknir voru framkvæmdar á krabbameinssjúklingum.

Frásög

Í kjölfar lyfjagjafar með stökum skammti af 50 mg Teysuno (miðað við tegafúr innihald) hjá mönnum (u.þ.b. 30 mg/m² byggt á líkamsyfirborðinu 1,56 til 2,10 m² hjá dæmigerðum sjúklingi; N=14) var miðgildi T_{max} hvað varðar Teysuno innihaldsefnin tegafúr, gimerasíl og óterasíl 0,5; 1,0 og 2,0 klst., í þessari röð, og miðgildi ± staðalfráviks (SD) AUC_{0-inf} og C_{max} var 14.595 ± 4.340 ng.klst./ml og 1.762 ± 279 ng/ml hvað varðar tegafúr, 1.884 ± 640 ng.klst./ml og 452 ± 102 ng/ml hvað varðar gimerasíl, 556 ± 281 ng.klst./ml og 112 ± 52 ng/ml hvað varðar óterasíl. Miðgildi T_{max} hvað varðar 5-FU var 2,0 klst. og miðgildi AUC_{0-inf} og C_{max} var 842 ± 252 ng.klst./ml og 174 ± 58 ng/ml. Gildi tegafúrs, gimerasíls, óterasíls og 5-FU voru mælanleg sem magn í 10 klst. eftir skömmun. Í kjölfar lyfjagjafar 30 mg/m² skammta náðist jafnvægi tegafúrs, gimerasíls og óterasíls í síðasta lagi á degi 8.

Í kjölfar lyfjagjafar með mörgum skömmum (30 mg/m², miðað við tegafúr innihald, tvisvar á dag í 14 daga; N=10) voru miðgildi T_{max} hvað varðar tegafúr, gimerasíl og óterasíl 0,8, 1,0 og 2,0 klst., í þessari röð, og viðeigandi miðgildi ± SD AUC_(0-12h) og C_{max} voru 19.967 ± 6.027 ng.klst./ml og 2.970 ± 852 ng/ml hvað varðar tegafúr, 1.483 ± 527 ng.klst./ml og 305 ± 116 ng/ml hvað varðar gimerasíl og 692 ± 529 ng.klst./ml og 122 ± 82 ng/ml hvað varðar óterasíl. Miðgildi T_{max} hvað varðar 5-FU var 2,0 klst. og miðgildi AUC_(0-12h) og C_{max} var 870 ± 405 ng.klst./ml og 165 ± 62 ng/ml, í þessari röð.

Lyfjagjöf Teysuno samhliða neyslu fæðu olli lækkuðu AUC_{0-inf} gildi hvað varðar óterasíl sem nemur u.þ.b. 71 % og hvað varðar gimerasíl sem nemur u.þ.b. 25 % miðað við lyfjagjöf á fastandi maga. Samhliða lyfjagjöf prótónupumpuhemils (PPI) dró úr áhrifum fæðu á lyfjahlvörfum óterasíls en þó ekki nægilega mikið til þess að ekki yrði vart við áhrif af fæðu. Vart varð við 15 % lækun AUC_{0-inf} hvað varðar 5-FU við neyslu fæðu miðað við fastandi maga og útsetning fyrir tegafúri breyttist ekki fyrir tilstilli fæðu (og því er ljóst að fæða hefur ekki áhrif).

Miðgildi AUC_{0-inf} og C_{max} hvað varðar 5-FU voru u.þ.b. 3 sinnum meiri í kjölfar lyfjagjafar með Teysuno (50 mg, miðað við tegafúr innihald) en í kjölfar lyfjagjafar með tegafúri einu sér (800 mg), en AUC_{0-inf} og C_{max} gildi fyrir umbrotsefni 5-FU, α-flúor-β-alanín (FBAL), voru u.þ.b. 15 til 22 sinnum lægri í kjölfar lyfjagjafar með Teysuno en í kjölfar lyfjagjafar með tegafúri.

Óterasíl hlutinn af Teysuno hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf 5-FU, tegafúrs, gimerasíls, FBAL eða úrasíls. Gimerasíl hlutinn hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf tegafúrs.

Dreifing

Óterasíl, gimerasíl, 5-FU og tegafúr bundust prótíni sem nemur 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % og 52,3 %, í þessari röð. Prótínbinding í sermi manna reyndist ekki háð styrk á bilinu 0,1 til 1,0 µg/ml hvað varðar óterasíl, gimerasíl og 5-FU og á bilinu 1,2 til 11,8 µg/ml hvað varðar tegafúr.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um dreifingu geislamerkra hluta Teysuno. Þrátt fyrir að engar upplýsingar liggi fyrir um notkun Teysuno í bláæð hjá mönnum má meta dreifingarrúmmálið gróflega af upplýsingum um sýnilegt dreifingarrúmmál og útskilnað með þvagi sem 16 l/m², 17 l/m², og 23 l hvað varðar tegafúr, gimerasíl og óterasíl, í þessari röð.

Umbrot

Megin umbrotaleið tegafúrs er umbreyting yfir í 5-FU fyrir tilstilli CYP2A6 í lifur en gimerasíl var stöðugt í einsleitri mannlifur (human liver homogenate) (S9 brot) ásamt adenosín 3'-fosfat 5'-fosfósúlfats lítíum salti (PAPS; hjálparþáttur súlfótransferasa) eða níkótínamíð adenín dínúkleótíð fosfati (NADPH). Samkvæmt niðurstöðum úr *in vitro* rannsóknum verður hluti óterasíls að 5-azauracíli (5-AZU) fyrir tilstilli magasýra og án aðkomu ensíma og það umbreytist svo í cýanúr sýru (CA) í meltingarvegi. 5-AZU og CA hamlar ekki ensímavirkni OPRT. Aðeins lítið magn óterasíls umbrotnar í lifur vegna lítíls gegndræpis þess.

In vitro mat, þar sem notast var við frymisnet úr lifur manna, gaf til kynna að tegafúr, gimerasíl og óterasíl sýndu ekki fram á nein marktæk hamlandi áhrif á ensímavirkni þeirra cýtókróm P450 ísómynda sem prófaðar voru (þ.e. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4).

In vitro mat, þar sem notast var við frumgerð frumuræktar lifrarfrumna úr mönnum, gaf til kynna að tegafúr (0,7-70 µM), gimerasíl (0,2-25 µM) og óterasíl (0,04-4 µM) hefðu lítil eða engin örvandi áhrif á umbrot CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4/5.

Þegar styrkur úracíls í blóðvökva var notaður til þess að meta DPD virkni í klínískum rannsóknum varð ekki vart við neinar greinilegar breytingar á styrk úrasíls í blóðvökva í kjölfar lyfjagjafar með stökum 800 mg skammti af tegafúr, en styrkur úrasíls í blóðvökva jókst greinilega í kjölfar lyfjagjafar með stökum 50 mg skammti af Teysuno (sem endurspeglar DPD hömlun fyrir tilstilli gimerasíls). Í kjölfar lyfjagjafar með bæði stökum skömmtum (50 mg) og mörgum skömmtum (30 mg/m² tvisvar á dag) af Teysuno hjá mönnum kom hámarks styrkur úrasíls, sem sýndi fram á DPD hemlun, fram u.þ.b. 4 klst. eftir skömmtun. Svipuð hemlun kom fram í kjölfar stakra og margra skammta. Styrkur úrasíls í blóðvökva náði grunngildi á ný u.þ.b. 48 klst. eftir skömmtun sem gefur til kynna að DPD hemlun fyrir tilstilli gimerasíls sé afturkræf.

Brotthvarf

Hjá mönnum var sýnilegur helmingunartími brotthvarfs (T_{1/2}) 5-FU eftir lyfjagjöf með Teysuno (sem inniheldur tegafúr, forlyf 5-FU) lengri (u.þ.b. 1,6 – 1,9 klst.) en áður var greint frá í kjölfar lyfjagjafar með 5-FU í bláæð (10 til 20 mínútur). Eftir stakan skammt af Teysuno voru T_{1/2} gildi á bilinu 6,7 til 11,3 klst. hvað varðar tegafúr, 3,1 til 4,1 klst. hvað varðar gimerasíl og 1,8 til 9,5 klst. hvað varðar óterasíl.

Eftir stakan skammt af Teysuno skildust u.þ.b. 3,8 % til 4,2 % af gefnu tegafúri, 65 % til 72 % af gefnu gimerasíli og 3,5 % til 3,9 % af gefnu óterasíli óbreytt út með þvagi. Meðal umbrotsefnanna skildist 9,5 % til 9,7 % af gefnu tegafúri út með þvagi sem 5-FU og u.þ.b. 70 % til 77 % sem FBAL, sem samsvarar u.þ.b. 83 % til 91 % af gefnum Teysuno skammti (heildarmagn tegafúrs + 5-FU + FBAL). Gimerasíl hafði engin áhrif á úthreinsun tegafúrs, FBAL og 5-FU um nýru í kjölfar lyfjagjafar með Teysuno í samanburði við úthreinsun eftir lyfjagjöf með tegafúri einu sér.

Línuleiki/ólínuleiki

Í japanskri fasa I rannsókn þar sem notast var við 5 skammtahópa sem fengu skammta á bilinu 25 til 200 mg/líkama varð vart við aukningu á útsetningu fyrir tegafúri, gimerasíli og óterasíli í hlutfalli við skammta. Hins vegar var aukning útsetningar fyrir 5-FU almennt meiri en sem nemur hlutfalli við aukinn skammt af tegafúri.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum innihaldsefna og umbrotsefna Teysuno voru áhrif ýmissa þátta, svo sem kyns, aldurs, fæðu, kynþáttar (hvítir einstaklingar samanborið við asíubúa), nýrnastarfsemi og lifrarstarfsemi metin hjá 315 sjúklingum. Nýrnastarfsemi, metin eftir kreatínín úthreinsun, var sá þáttur sem helst hafði áhrif á útsetningu fyrir gimerasíli og 5-FU. Eftir því sem dró úr nýrnastarfsemi jókst útsetning fyrir 5-FU við jafnvægi. Þessi greining leiddi einnig í ljós að tilhneigingin til breytinga á lyfjahlvörfum Teysuno með hækkandi aldri tengdist breytingu á nýrnastarfsemi samkvæmt mælingum á kreatínín úthreinsun.

Skert nýrnastarfsemi

Í fasa I rannsókn á einlyfjameðferð með Teysuno, þar sem lyfjahlvörf innihaldsefna og umbrotsefna voru rannsökuð hjá sjúklingum með eðlilega og skerta nýrnastarfsemi, kom í ljós að sjúklingar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl 51 til 80 ml/mín.) sem fengu sama 30 mg/m² skammtinn sem einlyfjameðferð tvisvar á dag (hámarks skammtur sem þolist í einlyfjameðferð) og sjúklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl >80 ml/mín) sýndu fram á hækkað miðgildi 5-FU AUC_{0-inf} miðað við heilbrigða sjúklinga. Sjúklingar með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30 til 50 ml/mín.) sem fengu minnkaðan 20 mg/m² skammt tvisvar á dag sýndu ekki fram á neina verulega aukningu á miðgildi 5-FU AUC_{0-inf} miðað við heilbrigða hópinn. Aukin útsetning fyrir 5-FU hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi í þessari rannsókn og niðurstöður úr hermun í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum gefa til kynna að skammtur af Teysuno sem nemur 25 mg/m² tvisvar á dag hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi gæti valdið svipuðum styrk 5-FU í blóðvökva og fram kemur hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi sem fá 30 mg/m² tvisvar á dag sem einlyfjameðferð og einnig hjá þeim sem eru með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og fá 20 mg/m² tvisvar á dag.

Í kjölfar lyfjagjafar með minnkuðum skammti sem nemur 20 mg/m² af Teysuno einu sinni á dag hjá hópnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) reyndust AUC_{0-inf} eftir staka skammta og AUC_{0-τ} eftir marga skammta hvað varðar 5-FU u.þ.b. 2 sinnum hærri hjá hópnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi sem fékk 30 mg/m² tvisvar á dag. Því má búast við því að dagleg útsetning fyrir 5-FU sé sambærileg hjá þessum hópnum þar sem dagleg útsetning hjá hópnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi byggist á lyfjagjöf með Teysuno einu sinni á dag en dagleg útsetning fyrir 5-FU hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi byggist á lyfjagjöf með Teysuno tvisvar á dag. Hins vegar ber að hafa í huga að útsetning fyrir 5-FU getur verið breytileg og getur óvænt hækkað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi vegna óstöðugrar nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki kom fram neinn verulegur munur á AUC hvað varðar 5-FU, tegafúr, gimerasíl eða óterásíl, hvort sem var í kjölfar lyfjagjafar með stökum eða mörgum skömmtum af Teysuno 30 mg/m² tvisvar á dag hjá sjúklingum með væga, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi. Í kjölfar lyfjagjafar með stökum skammti varð vart við tölfræðilega marktæka minnkun C_{max} hvað varðar 5-FU og gimerasíl hjá hópnum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi miðað við það sem fram kom hjá heilbrigða hópnum, en ekki varð vart við þennan mun eftir lyfjagjöf með mörgum skömmtum.

Munur á kynþáttum

Í fasa I rannsókn voru lyfjahlvörf Teysuno sem einlyfjameðferðar rannsökuð hjá asíubúum (Kínverjar/Malasíubúar) og hvítum einstaklingum (Bandaríkjamönnum). Í samræmi við minni virkni CYP2A6 hjá asíubúum reyndist AUC₀₋₁₂ fyrir tegafúr hærra og T_{1/2} lengra hjá asíubúunum en hjá hvítum einstaklingunum. AUC₀₋₁₂ gildi fyrir gimerasíl og úracíl voru svipuð í hópnum tveimur, sem gaf til kynna að DPD hemlun væri svipuð í hópi asíubúa og í hópi hvíttra einstaklinga. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á útsetningu fyrir 5-FU í hópnum tveimur. Hjá asíubúunum var AUC₀₋₁₂ gildi fyrir

óterasil u.þ.b. helmingur þess sem fram kom hjá hvítum einstaklingum, en þessi munur var ekki tölfræðilega marktækur þar sem mikill munur var á milli einstaklinga.

Rannsóknir á japönskum sjúklingum gefa til kynna að CYP2A6*4 breytileiki (polymorphism) hafi áhrif á lyfjahvörf Teysuno. Þrátt fyrir að afbrigði CYP2A6 hafi verið sett í samhengi við mun á lyfjahvörfum tegafúrs, er AUC gildi fyrir gimerasil, sem verður fyrir áhrifum af nýrnastarsemi, megin valdur að mismunandi lyfjahvörfum 5-FU. Í III. fasa (FLAGS) rannsókninni reyndist AUC gildi tegafúrs mun hærra hjá sjúklingum með CYP2A6*4 samsætu en enginn verulegur munur kom þó fram á AUG gildi 5-FU hvað varðar nýgengi aukaverkana. Því virðist munurinn á CYP2A6 breytileika hjá asíubúum og vesturlandabúum ekki vera megin valdurinn að muninum á MTD hjá þessum hópum. Hins vegar gefa takmörkuð gögn sem liggja fyrir um CYP2A6*4/*4 arfgerðina hjá japönskum sjúklingum sem fá Teysuno til kynna verulega lækkun 5-FU gilda hjá þessum undirhópi. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta fyrir þennan undirhóp. Þessi CYP2A6*4 samstæða er sjaldgæf í hópi hvítra einstaklinga.

Börn

Engar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á Teysuno hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum ollu breytingum sem eru dæmigerðar fyrir lyfjagjöf með krabbameinslyfjum og kölluðu fram eiturverkanir á frumur sem skipta sér hratt, svo sem blóðleysi, minnkaða starfsemi ónæmiskerfis og meltingarfæra, truflun á sæðismyndun og rýrnun á æxlunarfærum karl- og kvendýra.

Meðferð með Teysuno olli ýmsum áhrifum á húð hjá rottum (hornlagskvilla á þófum og skotti) og hundum (hrúðri eða tæringu á húð). Auk þess varð vart við oflitun á húð og augum og ógagnsæi glæru hjá hundum og drer hjá rottum eftir endurtekna skammta. Þessar breytingar voru afturkræfar.

Teysuno virðist ekki hafa áhrif á frjósemi karl- og kvendýra hjá rottum; hins vegar olli lyfjagjöf á hvaða tíma sem var eftir getnað ýmsum göllum útvortis, í innyflum og í beinagrind fóstura hjá rottum og kaninum. Því er mikil hættu á eiturverkunum á þroska við klíniska skammta, einkum fyrir tilstilli tegafúrs (5-FU) og að minna leyti fyrir tilstilli óterasils.

Teysuno hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum. Teysuno reyndist ekki hafa stökubreytandi áhrif þegar það var prófað *in vitro* með Ames prófi. Teysuno olli litningabrenslun *in vitro* í lungnafrumum kínverskra hamstra og örlítili litningabrenslun *in vivo* í beinmerg músa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósaeinhýdrat

Magnesiumsterat

Skel hylkis

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Natríumlárýlsúlfat

Talkúm

Prentblek

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð

Indígókarmín (E132)

Karnóbavax
Bleikjað gljálakk
Glýserýlmónóóleat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PCTFE/PVC/Ál ógagnsæjar þynnur sem innihalda 14 hylki hver. Hver þakning inniheldur ýmist 42 hylki eða 84 hylki.

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þvoið hendur eftir meðhöndlun hylkjanna.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. mars 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Nordic Pharma B.V
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg hörð hylki
tegefúr/gimerasíll/óterasíll

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 15 mg af tegefúri, 4,35 mg af gimerasílli og 11,8 mg af óterasílli (sem salt).

3. HJÁLPAEFNI

Teysuno hörð hylki innihalda einnig laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki.

42 hylki

84 hylki

126 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<PC: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]>

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

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

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Nordic Group B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg hörð hylki
tegafúr/gimerasíl/óterasíl

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af tegafúri, 5,8 mg af gimerasíli og 15,8 mg af óterasíli (sem salt).

3. HJÁLPAREFNI

Teysuno hörð hylki innihalda einnig laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki.

42 hylki

84 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Nordic Group BV, Siriusdreef 41, 2132 WT Hoofddorp, Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<PC: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]>

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

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

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Nordic Group B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg hörð hylki
tegafúr/gimerasíl/óterasil

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leititið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Teysuno og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Teysuno
3. Hvernig nota á Teysuno
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Teysuno
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Teysuno og við hverju það er notað

Teysuno inniheldur virku innihaldsefnin tegafúr, gimeracíl og oteracil.

Teysuno tilheyrir þeim flokki flúorþýrimídínlyfja sem þekkt eru sem „æxlishefjandi lyf“ og stöðva vöxt krabbameinsfrumna.

Teysuno er ávísað af læknum:

- Til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með langt gengið magakrabbamein og er lyfið tekið með cisplatíni, sem er annað krabbameinslyf.
- Til meðferðar á krabbameini í ristli og endaþarmi með meinvörpum og þar sem ekki er mögulegt að halda áfram með öðru flúorþýrimídínlyfi (krabbameinslyf sem tilheyrir sama lyfjaflokk og Teysuno) vegna aukaverkana á húð á höndum og fótum (handa- og fótaheilkenni) eða á hjarta. Í þessum sjúklingum er Teysuno notað eitt og sér eða sem viðbót við önnur krabbameinslyf.

2. Áður en byrjað er að nota Teysuno

Ekki má nota Teysuno:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tegafúri, gimerasíli, óterasil eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú tekur önnur flúorþýrimídínlyf gegn krabbameini, svo sem flúorúrasíl og capecítabín, eða þú hefur sýnt alvarleg og óvænt viðbrögð gagnvart flúorþýrimídínlyfjum
- ef þú ert með þekktan algeran DPD skort, sem þýðir að ensímið díhýdrópýrimídín dehydógenasi (DPD) er alveg óvirkt hjá þér
- ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti
- ef þú ert með alvarlegar blóðraskanir
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm og þarft á skilun að halda
- ef þú ert í meðferð eða hefur fengið meðferð síðustu 4 vikurnar með brívúdíni til meðferðar á herpes zoster (hlaupabólu eða ristli).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum áður en Teysuno er notað ef þú ert með:

- blóðsjúkdóma

- nýrnasjúkdóm
- maga- og/eða þarmakvilla, svo sem verki, niðurgang, uppköst og þurrk
- augnvandamál, svo sem augnþurrk eða aukið tárarennisli úr augum
- virka sýkingu af völdum lifrabólguveiru B eða hefur einhvern tíma haft slíka sýkingu, þar sem lækurinn kann að vilja fylgjast betur með þér
- hlutaskort á virkni ensímsins díhýdrópýrímídín dehýdrógenasa (DPD)
- ef einhver í fjölskyldu þinni er með þekktan hlutaskort eða algeran skort á virkni ensímsins díhýdrópýrímídín dehýdrógenasa (DPD)

DPD skortur: DPD skortur er arfgengt ástand sem tengist yfirleitt ekki heilsufarsvandamálum nema tiltekin lyf séu notuð. Ef þú ert með DPD skort og færð Teysuno ert þú í aukinni hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir (taldar upp í kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir). Ráðlagt er að leitað sé eftir DPD skorti hjá þér áður en meðferð hefst. Þú skalt ekki taka Teysuno ef þetta ensím er alveg óvirkt hjá þér. Ef þú ert með skerta ensím-virkni (hlutaskort) ávísar lækurinn hugsanlega minni skammti. Ef niðurstöður sem sýna skort á DPD koma fram geta alvarlegar og lífshættulegar aukaverkanir komið fram.

Börn og unglingar

Teysuno er ekki ráðlagt fyrir börn yngri 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Teysuno

Látið lækurinn vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er sérstaklega mikilvægt þar sem taka fleiri lyfja en eins í senn getur aukið á eða dregið úr áhrifum lyfjanna.

Þú skalt ekki taka brivúðín (veirulyf til meðhöndlunar á ristli eða hlaupabólu) samtímis sem þú meðhöndlas með Teysuno (það á líka við um hvíldartímabilið þegar þú notar ekki Teysuno).
Ef þú hefur tekið brivúðín verður þú að bíða í að minnsta kosti 4 vikur eftir að meðferð með brivúðín hefur verið hætt áður en þú byrjar í meðferð með Teysuno. Sjá einnig kaflann "Ekki má nota Teysuno".

Þú þarft líka að gæta sérstakrar varkárni ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:

- önnur lyf sem innihalda flúorþýrímídín, svo sem flúcýtósín sveppalyf. Teysuno kemur ekki í stað annarra flúorþýrímídínlyfja til inntöku.
- hemla ensímsins CYP2A6 sem virkjar Teysuno, svo sem tranýlsýprómín og metoxsalen
- fólínsýru (oft notuð í krabbameinslyfjameðferð með metótrexati)
- blóðþynningarlyf: segavarnarlyf sem innihalda kúmarín afleiður, svo sem warfarín
- lyf ætluð til meðferðar á flogum eða skjálfta, svo sem fenýtóín
- lyf til meðferðar á þvagsýrugigt, svo sem allópúrínól

Notkun Teysuno með mat eða drykk

Teysuno skal taka að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða eftir máltíð.

Meðganga og brjóstgjöf

Áður en meðferðin hefst þarftu að segja læknum eða lyfjafræðingnum frá því ef þú ert barnshafandi eða ef þú hefur í hyggju að verða það. Þú mátt ekki taka Teysuno ef þú ert barnshafandi eða telur að þú gætir verið það.

Meðan á meðferð með Teysuno stendur og allt að 6 mánuðum eftir að henni lýkur þarftu að nota getnaðarvarnir. Ef þú verður barnshafandi á þessum tíma verðurðu að segja læknum þínum frá því. Þú mátt ekki hafa barn á brjósti ef þú tekur Teysuno.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Gætið varúðar við akstur eða við stjórn véla þar sem Teysuno getur valdið þreytu, ógleði eða óskýrri sjón. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Teysuno inniheldur

Laktósa (tiltekna tegund sykurs). Hafi lækinn sagt þér að þú hafir óþol fyrir einhverjum tegundum sykurs þarftu að hafa samband við hann áður en þú tekur þetta lyf.

3. Hvernig nota á Teysuno

Takið Teysuno alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum.

Lækinn segir þér hvaða skammt þú átt að taka, hvenær þú átt að taka lyfið og hversu lengi þú átt að nota það. Skammturinn sem þú færð af Teysuno er ákveðinn af læknum, byggt á hæð þinni og þyngd. Lækinn kann að minnka skammtinn ef þú færð of alvarlegar aukaverkanir.

Teysuno hylki á að taka með vatni að minnsta kosti 1 klukkustund fyrir eða eftir máltíð. Teysuno á að taka tvisvar á dag (kvölds og morgna).

Við magakrabbameini:

Teysuno hylki eru venjulega tekin í 21 dag samfleytt og síðan er gert hlé í 7 daga (og þá eru engin hylki tekin). Þetta 28 daga tímabil er ein meðferðarlota. Loturnar eru endurteknar.

Teysuno er gefið með öðru krabbameinslyfi sem nefnist cisplatín. Cisplatín lyfjagjöfinni verður hætt eftir 6 meðferðarlotur. Teysuno meðferð má halda áfram eftir að notkun cisplatíns er hætt.

Við krabbameini í ristli eða endaþarm með meinvörpum:

Teysuno hylki eru venjulega tekin í 14 daga samfleytt og síðan er gert hlé í 7 daga (og þá eru engin hylki tekin). Þetta 21 daga tímabil er ein meðferðarlota. Loturnar eru endurteknar.

Hægt er að gefa Teysuno samhliða öðrum krabbameinslyfjum (cisplatíni, oxalíplatíni, íríótektani eða bevacízumabi), en það fer eftir þinni meðferð.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri hylki en þér er ætlað hafðu þá strax samband við lækinn þinn.

Ef gleymist að taka Teysuno

Taktu alls ekki skammtinn sem féll niður og ekki tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Þess í stað skaltu halda venjulegri skammtaáætlun áfram og ráðfæra þig við lækinn.

Ef hætt er að taka Teysuno

Það koma engar aukaverkanir fram þegar meðferð með Teysuno er hætt. Notir þú blóðþynningarlyf eða lyf við flogum kann lækinn þinn að þurfa að aðlaga skammta af þeim lyfjum ef hætt er að nota Teysuno.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Teysuno valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þótt sjúklingar verði sjálfir varir við einkenni vegna sumra aukaverkana, þá þarf blóðrannsókn til að greina ýmis önnur einkenni. Lækinn ræðir þetta við þig og útskýrir fyrir þér hugsanlega áhættu og ávinning af meðferðinni.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 einstaklingi af 10) eru:

- **Niðurgangur, ógleði, uppköst, hægðatregða**
 - Ef þú færð niðurgang oftár en 4 sinnum á dag eða færð hann um miðja nótt, eða þú finnur fyrir sárindum í munni samhliða niðurgangi, **skaltu hætta töku Teysuno og hafa tafarlaust samband við lækinn.**
 - Ef þú færð niðurgang skaltu forðast trefjaríkan, feitan og kryddaðan mat.
 - Drekktu mikinn vökva milli mála til að vinna upp vökvann sem þú hefur misst og koma í veg fyrir vökvaskort og lítið blóðmagn ásamt ójafnvægi á söltum eða efnasamböndum í blóðinu.
 - Ef þú finnur fyrir ógleði og kastar upp lyfjaskammti þá verðurðu að segja læknum frá því. **Ekki** taka inn skammt í staðinn fyrir skammtinn sem þú kastaðir upp.
 - Ef þú kastar upp oftár en tvisvar á 24 klukkustundum, **skaltu hætta að taka Teysuno og hafa tafarlaust samband við lækinn.**
 - Við ógleði og uppköstum geta eftirfarandi ráð reynst gagnleg:
 - Leggstu niður eða dragðu andann djúpt þegar þú finnur fyrir ógleði
 - Forðastu að vera í fötum sem þrængja að þér
- **Lágt hlutfall rauðra blóðkorna leiðir til blóðleysis:**
 - Einkennin geta verið hand- og fót kuldi, fölt yfirbragð, vægur svimi, þreyta, öndunarerfiðleikar.
 - Ef þú finnur fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum, reyndu þá að vinna ekki of mikið og fáðu nægan svefn og hvíld.
- **Lágt hlutfall hvíttra blóðfrumna leiðir til aukinnar hættu á alvarlegum staðbundnum sýkingum (t.d. í munni, lungum, þvagfærum) eða þá sýkingum í blóði:**
 - Einkennin geta verið hiti, kuldaþrollur, hósti, hálsbólga.
 - Ef þú ert með 38,5° C stiga hita eða hærri, **skaltu hætta að taka Teysuno og hafa tafarlaust samband við lækinn.**
 - Til að koma í veg fyrir sýkingu skaltu halda þig fjarri fjölmönnum stöðum, skola hálsinn þegar heim er komið og þvo hendur fyrir máltíðir og fyrir og eftir salernisferðir.
- **Lágt hlutfall af blóðflögum leiðir til aukinna líkinda á blæðingum:**
 - Ef það blæðir úr húðinni á þér, úr munni (vegna tannburstunar), nefi, öndunarvegi, maga, meltingarvegi o.s.frv. **skaltu hætta að taka Teysuno og hafa tafarlaust samband við lækinn.**
 - Til að koma í veg fyrir blæðingu skaltu forðast efiða vinnu eða álagsíþróttir, til þess að komast hjá áverkum og marblettum. Vertu í víðum fatnaði til að vernda húðina. Farðu varlega þegar þú burstar tennurnar og snýtir þér.
- **Skortur á matarlyst (lystarleysi) getur leitt til þyngdartaps og vökvaskorts**
 - Þig getur skort vökva ef þú borðar ekki nóg og/eða drekkur ekki nægilega mikið vatn
 - Ef þú verður of þurr geta komið fram hjá þér einkenni, svo sem munnþurrkur, slappleiki, húðþurrkur, svimi, krampar
 - Reyndu að borða oft og lítið í einu. Forðastu feita og lyktarsterka fæðu. Þótt þér finnist þú ekki finna til svengdar skaltu halda áfram að borða eins mikið og þér er mögulegt til að nærast vel
 - Ef þú finnur fyrir þreytu og ert með hita ásamt lystarleysi hafðu þá strax samband við lækinn.
- **Taugaraskanir**
 - Þú kannt að finna fyrir dofa, náladofa, verkjum, óeðlilegri skynjun, vöðvaslappleika, skjálfta eða erfiðleikum með hreyfingar.
- **Slappleiki og þreyta** sem gætu verið aukaverkanir af völdum annarra lyfja.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 til 10 einstaklingum af 100) eru:

- **Taugar:** höfuðverkur, svimi, svefnleysi, breytt bragðskyn

- **Augu:** augnvandamál, aukin eða minnkuð óþægindi af tárarennslí, sjóntruflanir, alvarlegur sjúkdómur með blóðrumyndum í augum sem eyðir „húðinni“ á yfirborði augans (fleiddur á glæru).
- **Eyru:** vandamál tengd heyrn
- **Æðar:** hár eða lágur blóðþrýstingur, segamyndun í fótleggjum og lungum
- **Lungu og nefgöng:** mæði, hósti
- **Meltingarvegur og munnur:** munnþurrkur, sár í munni, hálsi og vélinda, hiksti, kviðverkir, meltingartruflanir, maga- og þarmabólga, rof í maga, smápörmum og ristli.
- **Lifur:** gul augu og húð, breytingar á blóðrannsóknnum sem sýna hvernig lifrin starfar.
- **Húð:** hárlós, kláði, útbrot eða húðþroti, viðbrögð í húð, þurr húð, viðbrögð á höndum og fótum (sársauki, þroti og roði á höndum og/eða fótum), mislitir húðfleckir
- **Nýru:** minnkað þvagnmagn, breytingar á blóðrannsóknnum sem sýna hvernig nýrun starfa, skert starfsemi nýrna og nýrnabilun
- **Annað:** hrollskjálfti, þyngdartap, þroti á sérstökum svæðum ásamt vöðva- og beinverkjum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 til 10 einstaklingum af 1.000) eru m.a.:

- **Geðræn vandamál:** ofsjónir og ofheyrn, breytingar á persónuleika, ókyrrð, rugl, taugaóstyrkur, þunglyndi, kynferðisleg vandamál
- **Taugar:** raddtruflanir, vangeta til að tala og skilja orð, minnisvandamál, óstöðugt göngulag, jafnvægistruflanir, slappleiki öðrum megin í líkamanum, syfja, taugabólga, truflað lyktarskyn, truflanir í heila, yfirlið, meðvitundarleysi, slag, flog,
- **Augu:** kláði og roði í augum, ofnæmisviðbrögð í augum, slapandi efra augnlok
- **Eyru:** svimi, eyrnastíflur, óþægindi í eyrum
- **Hjarta:** óreglulegur eða hraður hjartsláttur, brjóstverkur, uppsöfnun umframvökva kringum hjartað, hjartaáfall, hjartabilun
- **Blóðæðar:** æðabólga, hitakóf
- **Lungu og nefgöng:** rennsli úr nefi, raddtruflanir, nefstífla, roði í koki, ofnæmiskvef
- **Meltingarvegur og munnur:** vökvi í kviðarholi, maga- og vélindabakflæði, aukin munnvatnsmyndun, mikil uppþemba og ropi, bólga í vörum, röskun í meltingarfærum, munnverkir, óeðlilegur samdráttur í vélindavöðvum, stífla í maga og þörmum, magasár, bandvefsaukning aftan skínu, tennur sem springa eða brotna auðveldlega, kyngingarferfiðleikar, truflanir í munnvatnskirtli, gyllinæð
- **Húð:** upplitun á húðlit, húðflögnun, mikið líkamshár, naglarýrnun, mikil svitamyndun
- **Almennt:** almennt versnandi ástand, þyngdaraukning, roði og þroti við inndælingarstað, krabbameinsverkir og blæðing, bilun í mörgum líffærum
- **Breytingar sem fram koma í blóðrannsóknnum:** hár blóðsykur, há blóðfita, breytingar á storknunartíma blóðs, mikill blóðfrumna fjöldi, lág eða há prótíngildi
- **Annað:** tíð þvagliát, blóð í þvagi, hálsverkur, bakverkur, verkur í brjósti, stífleiki í vöðvum eða krampar, bólga í liðamótum, óþægindi í útlimum, liðbólga og liðverkir

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 til 10 einstaklingum af 10.000) og aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá færri en 1 einstaklingi af 10.000) eru m.a.:

- bráð lifrabilun
- sýking í brisi
- niðurbrot vöðva
- tapað lyktarskyn
- sólarofnæmi
- útbreidd blóðsegamyndun og blæðing
- sjúkdómur sem hefur áhrif á hvítfylluna í heilanum
- alvarleg veikindi með blóðrumyndun í húð, munni og kynfærum
- endurvakning sýkingar af völdum lifrabólgu B hafir þú haft slíka sýkingu áður (sýking í lifur)

Látið lækninn vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Ef einhverjar þessara aukaverkana verða alvarlegar, skaltu hætta að taka Teysuno og segja læknum tafarlaust frá því.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. HVERNIG GEYMA Á TEYSUNO

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist (eða EXP) og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Teysuno inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru tegafúr, gimeracíl og oteracil. Hvert hart hylki inniheldur 15 mg af tegafúri, 4,35 mg af gimerasíli og 11,8 mg af óterasíli (sem einkalíum).

- Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis: laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat

Hylkisskelin: gelatín, rautt járnóxíð (E172), títantvíoxíð (E171), natríum lárýl sulfat, talkúm

Blek: rautt járnóxíð (E172), gult járnóxíð, Indígókarmín (E132), karnóbavax, bleikjað gljálakk, glýserýlmónóóleat

Lýsing á útliti Teysuno og pakkningastærðir

Meginhluti hörðu hylkjanna er hvítur og lokið brúnt með gráu áletruninni „TC448“. Þau eru afhent í þynnum sem hver inniheldur 14 hylki.

Hver pakkning inniheldur ýmist 42 hylki, 84 hylki eða 126 hylki.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Nordic Pharma B.V

Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

Nordic Pharma (France)
Tel/Tηλ/Tél/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)2 241 26710/26711
info@nordicpharma.it

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Nordic Pharma (France)
Tel/Tηλ/Tél/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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg hörð hylki tegafúr/gimerasíl/óteracíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Teysuno og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Teysuno
3. Hvernig nota á Teysuno
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Teysuno
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Teysuno og við hverju það er notað

Teysuno inniheldur virku innihaldsefnin tegafúr, gimeracíl og oteracil.

Teysuno tilheyrir þeim flokki flúorþýrimídínlyfja sem þekkt eru sem „æxlishefjandi lyf“ og stöðva vöxt krabbameinsfrumna.

Teysuno er ávísað af læknum:

- Til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með langt gengið magakrabbamein og er lyfið tekið með cisplatíni, sem er annað krabbameinslyf.
- Til meðferðar á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og þar sem ekki er mögulegt að halda áfram með öðru flúorþýrimídínlyfi (krabbameinslyf sem tilheyrir sama lyfjaflokk og Teysuno) vegna aukaverkana á húð á höndum og fótum (hand- og fótaheilkenni) eða á hjarta. Í þessum sjúklingum er Teysuno notað eitt og sér eða sem viðbót við önnur krabbameinslyf.

2. Áður en byrjað er að nota Teysuno

Ekki má nota Teysuno:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tegafúri, gimerasíli, óterasíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú tekur önnur flúorþýrimídínlyf gegn krabbameini, svo sem flúorúrasíl og capecítabín, eða þú hefur sýnt alvarleg og óvænt viðbrögð gagnvart flúorþýrimídínlyfjum
- ef þú ert með þekktan algeran DPD skort, sem þýðir að ensímið díhýdrópýrimídín dehydýrógenasi (DPD) er alveg óvirkt hjá þér
- ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti
- ef þú ert með alvarlegar blóðraskanir
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm og þarft á skilun að halda
- ef þú ert í meðferð eða hefur fengið meðferð síðustu 4 vikurnar með brívúdíni til meðferðar á herpes zoster (hlaupabólu eða ristli).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum áður en Teysuno er notað ef þú ert með:

- blóðsjúkdóma
- nýrnasjúkdóm
- maga- og/eða þarmakvilla, svo sem verki, niðurgang, uppköst og þurrk
- augnvandamál, svo sem augnþurrk eða aukið tárarennisli úr augum
- virka sýkingu af völdum lifrabólguveiru B eða hefur einhvern tíma haft slíka sýkingu, þar sem læknirinn kann að vilja fylgjast betur með þér
- hlutaskort á virkni ensímsins díhýdrópýrímídín dehýdrógenasa (DPD)
- ef einhver í fjölskyldu þinni er með þekktan hlutaskort eða algeran skort á virkni ensímsins díhýdrópýrímídín dehýdrógenasa (DPD)

DPD skortur: DPD skortur er arfgengt ástand sem tengist yfirleitt ekki heilsufarsvandamálum nema tiltekin lyf séu notuð. Ef þú ert með DPD skort og færð Teysuno ert þú í aukinni hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir (taldar upp í kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir). Ráðlagt er að leitað sé eftir DPD skorti hjá þér áður en meðferð hefst. Þú skalt ekki taka Teysuno ef þetta ensím er alveg óvirkt hjá þér. Ef þú ert með skerta ensím-virkni (hlutaskort) ávísar læknirinn hugsanlega minni skammti. Ef niðurstöður sem sýna skort á DPD koma fram geta alvarlegar og lífshættulegar aukaverkanir komið fram.

Notkun annarra lyfja samhliða Teysuno

Látið lækninn vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú skalt ekki taka brívúðín (veirulyf til meðhöndlunar á ristli eða hlaupabólu) samtímis sem þú meðhöndlas með Teysuno (það á líka við um hvíldartímabilið þegar þú notar ekki Teysuno).
Ef þú hefur tekið brívúðín verður þú að bíða í að minnsta kosti 4 vikur eftir að meðferð með brívúðín hefur verið hætt áður en þú byrjar i meðferð með Teysuno. Sjá einnig kaflann "Ekki má nota Teysuno".

Þú þarft líka að gæta sérstakrar varkárni ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:

- önnur lyf sem innihalda flúorþýrimídín, svo sem flúcýtósínsveppalyf. Teysuno kemur ekki í staðinn annarra flúorþýrimídínlyfja til inntöku.
- hemla ensímsins CYP2A6 sem virkjar Teysuno, svo sem tranýlsýprómín og metoxsalen
- fólínsýru (oft notuð í krabbameinslyfjameðferð með metótrexati)
- blóðþýningarlyf: segavarnarlyf sem innihalda kúmarín afleiður, svo sem warfarín
- lyf ætluð til meðferðar á flogum eða skjálfta, svo sem fenýtóín
- lyf til meðferðar á þvagsýrugigt, svo sem allópúrinól

Notkun Teysuno með mat eða drykk

Teysuno skal taka að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða eftir máltíð.

Meðganga og brjóstgjöf

Áður en meðferðin hefst þarftu að segja læknum eða lyfjafræðingnum frá því ef þú ert barnshafandi eða ef þú hefur í hyggju að verða það. Þú mátt ekki taka Teysuno ef þú ert barnshafandi eða telur að þú gætir verið það.

Meðan á meðferð með Teysuno stendur og allt að 6 mánuðum eftir að henni lýkur þarftu að nota getnaðarvarnir. Ef þú verður barnshafandi á þessum tíma verðurðu að segja læknum þínum frá því. Þú mátt ekki hafa barn á brjósti ef þú tekur Teysuno.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Gætið varúðar við akstur eða við stjórn véla þar sem Teysuno getur valdið þreytu, ógleði eða óskýrri sjón. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Teysuno inniheldur

Laktósa (tiltekna tegund sykurs). Hafi læknirinn sagt þér að þú hafir óþol fyrir einhverjum tegundum sykurs þarftu að hafa samband við hann áður en þú tekur þetta lyf.

3. Hvernig nota á Teysuno

Takið Teysuno alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum.

Læknirinn segir þér hvaða skammt þú átt að taka, hvenær þú átt að taka lyfið og hversu lengi þú átt að nota það. Skammturinn sem þú færð af Teysuno er ákveðinn af læknum, byggt á hæð þinni og þyngd. Læknirinn kann að minnka skammtinn ef þú færð of alvarlegar aukaverkanir.

Teysuno hylki á að taka með vatni að minnsta kosti 1 klukkustund fyrir eða eftir máltíð. Teysuno á að taka tvisvar á dag (kvölds og morgna).

Við magakrabbameini:

Teysuno hylki eru venjulega tekin í 21 dag samfleytt og síðan er gert hlé í 7 daga (og þá eru engin hylki tekin). Þetta 28 daga tímabil er ein meðferðarlota. Loturnar eru endurteknar.

Teysuno er gefið með öðru krabbameinslyfi sem nefnist cisplatín. Cisplatín lyfjagjöfinni verður hætt eftir 6 meðferðarlota. Teysuno meðferð má halda áfram eftir að notkun cisplatíns er hætt.

Við krabbameini í ristli eða endaparm með meinvörpum:

Teysuno hylki eru venjulega tekin í 14 daga samfleytt og síðan er gert hlé í 7 daga (og þá eru engin hylki tekin). Þetta 21 daga tímabil er ein meðferðarlota. Loturnar eru endurteknar.

Hægt er að gefa Teysuno samhliða öðrum krabbameinslyfjum (cisplatíni, oxalíplatíni, íríótektani eða bevacízumabi), en það fer eftir þinni meðferð.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri hylki en þér er ætlað hafðu þá strax samband við læknum þinn.

Ef gleymist að taka Teysuno

Taktu alls ekki skammtinn sem féll niður og ekki tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Þess í stað skaltu halda venjulegri skammtaáætlun áfram og ráðfæra þig við læknum.

Ef hætt er að nota Teysuno

Það koma engar aukaverkanir fram þegar meðferð með Teysuno er hætt. Notir þú blóðþynningarlyf eða lyf við flogum kann læknirinn þinn að þurfa að aðlaga skammta af þeim lyfjum ef hætt er að nota Teysuno.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Teysuno valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þótt sjúklingar verði sjálfir varir við einkenni vegna sumra aukaverkana, þá þarf blóðrannsókn til að greina ýmis önnur einkenni. Læknirinn ræðir þetta við þig og útskýrir fyrir þér hugsanlega áhættu og ávinning af meðferðinni.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 einstaklingi af 10) eru:

- Niðurgangur, ógleði, uppköst, hægðatregða

- Ef þú færð niðurgang oftár en 4 sinnum á dag eða færð hann um miðja nótt, eða þú finnur fyrir sárindum í munni samhliða niðurgangi, **skaltu hætta töku Teysuno og hafa tafarlaust samband við lækinn.**
- Ef þú færð niðurgang skaltu forðast trefjaríkan, feitan og kryddaðan mat.
- Drekktu mikinn vökva milli mála til að vinna upp vökvann sem þú hefur misst og koma í veg fyrir vökvaskort og lítið blóðmagn ásamt ójafnvægi á söltum eða efnasamböndum í blóðinu.
- Ef þú finnur fyrir ógleði og kastar upp lyfjaskammti þá verðurðu að segja læknum frá því. **Ekki** taka inn skammt í staðinn fyrir skammtinn sem þú kastaðir upp.
- Ef þú kastar upp oftár en tvisvar á 24 klukkustundum, **skaltu hætta að taka Teysuno og hafa tafarlaust samband við lækinn.**
- Við ógleði og uppköstum geta eftirfarandi ráð reynst gagnleg:
 - Leggstu niður eða dragðu andann djúpt þegar þú finnur fyrir ógleði
 - Forðastu að vera í fötum sem þrengja að þér
- **Lágt hlutfall rauðra blóðkorna leiðir til blóðleysis:**
 - Einkennin geta verið hand- og fót kuldi, fölt yfirbragð, vægur svimi, þreyta, öndunarerfiðleikar.
 - Ef þú finnur fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum, reyndu þá að vinna ekki of mikið og fáðu nægan svefn og hvíld.
- **Lágt hlutfall hvíttra blóðfrumna leiðir til aukinnar hættu á alvarlegum staðbundnum sýkingum (t.d. í munni, lungum, þvagfærum) eða þá sýkingum í blóði:**
 - Einkennin geta verið hiti, kuldahrollur, hósti, hálsbólga.
 - Ef þú ert með 38,5 ° C stiga hita eða hærri, **skaltu hætta að taka Teysuno og hafa tafarlaust samband við lækinn.**
 - Til að koma í veg fyrir sýkingu skaltu halda þig fjarri fjölmönnum stöðum, skola hálsinn þegar heim er komið og þvo hendur fyrir máltíðir og fyrir og eftir salernisferðir.
- **Lágt hlutfall af blóðflögum leiðir til aukinna líkinda á blæðingum:**
 - Ef það blæðir úr húðinni á þér, úr munni (vegna tannburstunar), nefi, öndunarvegi, maga, meltingarvegi o.s.frv. **skaltu hætta að taka Teysuno og hafa tafarlaust samband við lækinn.**
 - Til að koma í veg fyrir blæðingu skaltu forðast efiða vinnu eða álagsþróttir, til þess að komast hjá áverkum og marblettum. Vertu í viðum fatnaði til að vernda húðina. Farðu varlega þegar þú burstar tennurnar og snýtir þér.
- **Skortur á matarlyst (lystarleysi) getur leitt til þyngdartaps og vökvaskorts**
 - Þig getur skort vökvaef þú borðar ekki nóg og/eða drekkur ekki nægilega mikið vatn
 - Ef þú verður of þurr geta komið fram hjá þér einkenni, svo sem munnþurrkur, slappleiki, húðþurrkur, svimi, krampar
 - Reyndu að borða oft og lítið í einu. Forðastu feita og lyktarsterka fæðu. Þótt þér finnist þú ekki finna til svengdar skaltu halda áfram að borða eins mikið og þér er mögulegt til að nærast vel
 - Ef þú finnur fyrir þreytu og ert með hita ásamt lysterleysi hafðu þá strax samband við lækinn.
- **Taugaraskanir**
 - Þú kannt að finna fyrir dofa, náladofa, verkjum, óeðlilegri skynjun, vöðvaslappleika, skjálfta eða erfiðleikum með hreyfingar.
- **Slappleiki og þreyta** sem gætu verið aukaverkanir af völdum annarra lyfja.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 til 10 einstaklingum af 100) eru:

- **Taugar:** höfuðverkur, svimi, svefnleysi, breytt bragðskyn
- **Augu:** augnvandamál, aukin eða minnkuð óþægindi af tárarennisli, sjóntruflanir, alvarlegur sjúkdómur með blóðrumyndum í augum sem eyðir „húðinni“ á yfirborði augans (fleiddur á glæru).
- **Eyru:** vandamál tengd heyrn
- **Æðar:** hár eða lágur blóðþrýstingur, segamyndun í fótleggjum og lungum
- **Lungu og nefgöng:** mæði, hósti

- **Meltingarvegur og munnur:** munnþurrkur, sár í munn, hálsi og vélinda, hiksti, kviðverkir, meltingartruflanir, maga- og þarmabólga, rof í maga, smáþörmum og ristli.
- **Lifur:** gul augu og húð, breytingar á blóðrannsóknnum sem sýna hvernig lifrin starfar.
- **Húð:** hárlaus, kláði, útbrot eða húðþroti, viðbrögð í húð, þurr húð, viðbrögð á höndum og fótum (sársauki, þroti og roði á höndum og/eða fótum), mislitir húðfleckir
- **Nýru:** minnkað þvagmagn, breytingar á blóðrannsóknnum sem sýna hvernig nýrun starfa, skert starfsemi nýrna og nýrnabilun
- **Annað:** hrollskjálfti, þyngdartap, þroti á sérstökum svæðum ásamt vöðva- og beinverkjum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 til 10 einstaklingum af 1.000) eru m.a.:

- **Geðræn vandamál:** ofsjónir og ofheyrn, breytingar á persónuleika, ókyrrð, rugl, taugaóstyrkur, þunglyndi, kynferðisleg vandamál
- **Taugar:** raddtruflanir, vangeta til að tala og skilja orð, minnisvandamál, óstöðugt göngulag, jafnvægistruflanir, slappleiki öðrum megin í líkamanum, syfja, taugabólga, truflað lyktarskyn, truflanir í heila, yfirlið, meðvitundarleysi, slag, flog,
- **Augu:** kláði og roði í augum, ofnæmisviðbrögð í augum, slapandi efra augnlok
- **Eyru:** svimi, eyrnastíflur, óþægindi í eyrum
- **Hjarta:** óreglulegur eða hraður hjartsláttur, brjóstverkur, uppsöfnun umframvökva kringum hjartað, hjartaáfall, hjartabilun
- **Blóðæðar:** æðabólga, hitakóf
- **Lungu og nefgöng:** rennsli úr nefi, raddtruflanir, nefstífla, roði í koki, ofnæmiskvef
- **Meltingarvegur og munnur:** vökvi í kviðarholi, maga- og vélindabakflæði, aukin munnvatnsmyndun, mikil uppþemba og ropi, bólga í vörum, röskun í meltingarfærum, munnverkir, óeðlilegur samdráttur í vélindavöðvum, stífla í maga og þörmum, magasár, bandvefsaukning aftan skinu, tennur sem springa eða brotna auðveldlega, kyngingarerfiðleikar, truflanir í munnvatnskirtli, gyllinæð
- **Húð:** uplitun á húðlit, húðflögnun, mikið líkamshár, naglarýrnun, mikil svitamyndun
- **Almennt:** almennt versnandi ástand, þyngdaraukning, roði og þroti við inndælingarstað, krabbameinsverkir og blæðing, bilun í mörgum líffærum
- **Breytingar sem fram koma í blóðrannsóknnum:** hár blóðsykur, há blóðfita, breytingar á storknunar tíma blóðs, mikill blóðfrumnafjöldi, lág eða há prótíngildi
- **Annað:** tíð þvaglát, blóð í þvagi, hálsverkur, bakverkur, verkur í brjósti, stífleiki í vöðvum eða krampar, bólga í liðamótum, óþægindi í útlimum, liðbólga og liðverkir

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 til 10 einstaklingum af 10.000) og aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá færri en 1 eintaklingi af 10.000) eru m.a.:

- bráð lifrabilun
- sýking í brisi
- niðurbrot vöðva
- tapað lyktarskyn
- sólarofnæmi
- útbreidd blóðsegamyndun og blæðing
- sjúkdómur sem hefur áhrif á hvítfylluna í heilanum
- alvarleg veikindi með blöðrumyndun í húð, munn og kynfærum
- endurvakning sýkingar af völdum lifrabólgu B hafir þú haft slíka sýkingu áður (sýking í lifur)

Látið lækninn vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Ef einhverjar þessara aukaverkana verða alvarlegar, skaltu hætta að taka Teysuno og segja læknum tafarlaust frá því.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Teysuno

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist (eða EXP) og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Teysuno inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru tegafúr, gimeracíl og oteracil. Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af tegafúri, 5,8 mg af gimerasíli og 15,8 mg af óterasíli (sem einkalíum).
- Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis: laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat

Hylkisskelin: gelatín, títantvíoxíð (E171), natríumlárylsúlfat, talk

Blek: rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð, Indígókarmín (E132), karnóbavax, bleikjað gljálakk, glýserýlmónóóleat

Lýsing á útliti Teysuno og pakkningastærðir

Harða hylkið er hvítt og matt og á efri hluta hylkisins er prentað „TC442“ í gráu. Hylkin eru afhent í þynnum sem hver inniheldur 14 hylki.

Hver pakkning inniheldur 42 hylki eða 84 hylki.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Nordic Pharma B.V
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Norge
Nordic Drugs
Tlf: +46 40-36 66 00
info@nordicdrugs.no
Österreich
Nordic Pharma
Tel: +49 (0)89 889 690 680
info@nordicpharma.de

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

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

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

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

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

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

Ireland

Slovenija

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)2 241 26710/26711
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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.