

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 15 mg tegafuro (*tegafurum*), 4,35 mg gimeracilo (*gimeracilum*) ir 11,8 mg oteracilo (*oteracilum*) (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 70,2 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

Kapsulė turi matinį baltą korpusą ir tamsiai rudą dangtelį su pilku įspaudu „TC448“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Teysuno skirtas suaugusiųjų:

- išplitusio skrandžio vėžio gydymui derinant su cisplatina (žr. 5.1 skyrių);
- kaip monoterapija arba derinant su oksaliplatina ar irinotekanu kartu su bevacizumabu arba be jo metastazavusio kolorektalinio vėžio sergančių pacientų, kuriems negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu dėl adjuvantinio gydymo metu ar navikui metastazavus pasireiškusio plaštakų ir pėdų sindromo ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Teysuno turi skirti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis vėžiu sergančių pacientų gydymo antineoplastiniais preparatais patirties.

Pacientai turi būti aprūpinti ambulatoriniams ligoniams skirtais receptais vaistiniams preparatams nuo vėmimo ir viduriavimo.

Paciento KPP turi būti perskaičiuotas ir atitinkamai pakoreguota Teysuno dozė, jeigu paciento svoris padidėja arba sumažėja  $\geq 10$  proc. nuo naudoto ankstesniam KPP skaičiavimui ir šis pokytis yra tikrai nesusijęs su skysčio susilaikymu.

#### Dozavimas

*Išplitęs skrandžio vėžys derinant su cisplatina.*

Rekomenduojama įprasta Teysuno dozė vartojant derinyje su cisplatina yra 25 mg/m<sup>2</sup> (išreikšta tegafuro kiekiu) du kartus per parą, ryte ir vakare, 21 parą iš eilės ir po to darant 7 parų pertrauką (1 gydymo ciklas). Šis gydymo ciklas kartojamas kas 4 savaitės.

Įprastos ir sumažintos Teysuno ir cisplatinos dozės ir Teysuno vartojamo derinyje su cisplatina dozių skaičiavimai pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) yra pateikti atitinkamai 1 ir 2 lentelėse.

Šiam režimui rekomenduojama cisplatinos dozė yra 75 mg/m<sup>2</sup> leidžiant intraveninę infuziją kartą per 4 savaites. Cisplatinos vartojimą reikia nutraukti po 6 ciklų tęsiant gydymą Teysuno. Jeigu cisplatinos vartojimas nutraukiamas nepaėjęs 6 ciklams, gydymą vienu Teysuno galima vėl pradėti, jeigu yra tenkinami kriterijai jam atnaujinti.

Pacientus, gydomus Teysuno derinyje su cisplatina, reikia atidžiai stebėti ir dažnai atlikti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematologinius, kepenų funkcijos, inkstų funkcijos ir elektrolitų kiekio serume tyrimus. Gydymą reikia nutraukti, jeigu stebimas ligos progresavimas arba netoleruotinas toksiškumas.

Apie hiperhidrataciją prieš gydymą skaitykite cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Teysuno dozės gydant išplitusio skrandžio vėžiu sergančius pacientus

1 lentelė. Teysuno ir (arba) cisplatinos įprasta dozė ir leistina sumažinta dozė gydant išplitusiu skrandžio vėžiu sergančius pacientus

Vaistinis preparatas	Įprasta dozė (mg/m <sup>2</sup> )		1 sumažinta dozė (mg/m <sup>2</sup> )		2 sumažinta dozė (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
ir (arba)					
Cisplatina	75	→	60	→	45

<sup>a</sup> Išreikšta tegafuro kiekiu.

Teysuno dozės skaičiavimai gydant išplitusiu skrandžio vėžiu sergančius pacientus

2 lentelė. Įprastos ir sumažintos dozės skaičiavimai gydant išplitusiu skrandžio vėžiu sergančius pacientus pagal kūno paviršiaus plotą (m<sup>2</sup>)

Teysuno dozė	Kiekviena dozė, mg (kiekvienas dozavimas) <sup>a</sup>	Bendra paros dozė, mg <sup>a</sup>	Kiekvienos dozės kapsulių skaičius (2 dozės/per parą)	
Įprasta dozė <sup>a</sup> : 25 mg/m <sup>2</sup>			15 mg kapsulė <sup>a</sup> (ruda / balta)	20 mg kapsulė <sup>a</sup> (balta)
KPP ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
KPP = 2,10–2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
KPP = 1,90–2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
KPP = 1,70–1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
KPP = 1,50–1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
KPP = 1,30–1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
KPP ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Pirma sumažinta dozė<sup>a</sup>: iki 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
KPP ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
KPP = 1,88–2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
KPP = 1,63–1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
KPP = 1,30–1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
KPP ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
<b>Antra sumažinta dozė<sup>a</sup>: iki 15 mg/m<sup>2</sup></b>				
KPP ≥ 2,17 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
KPP = 1,67–2,16 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
KPP = 1,30–1,66 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
KPP ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	15	30	1	0

KPP skaičiuokite iki 2 skaičių po kablelio.  
<sup>a</sup> Išreikšta tegafuro kiekiu.

*Metastazavęs kolorektalinis vėžys, monoterapijai arba derinant su oksaliplatinu arba irinotekanu, kartu su bevacizumabu arba be jo, pacientams, kuriems negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu dėl pasireiškusių plaštakų ir pėdų sindromo ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai*

Gydant metastazavusį kolorektalinį vėžį monoterapija rekomenduojama dozė yra 30 mg/m<sup>2</sup> du kartus per 1–14 dienų su vienos savaitės pertrauka (± bevacizumabo 7,5 mg/kg 1-ąją dieną). Gydant deriniu (kartu su oksaliplatinu ar irinotekanu), rekomenduojama 25 mg/m<sup>2</sup> du kartus per 1–14 dienų su tolimesne vienos savaitės pertrauka.

*Teysuno dozės gydant metastazavusį kolorektalinį vėžį*

3a lentelė: standartinės Teysuno dozės metastazavusio kolorektalinio vėžio monoterapijai bei leidžiamas dozės mažinimas

Vaistinis preparatas	Standartinė dozė (mg/m <sup>2</sup> )		1 dozės mažinimas (mg/m <sup>2</sup> )		2 dozės mažinimas (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	30 <sup>a</sup>	→	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Išreikšta tegafuro kiekiu.

3b lentelė: standartinės Teysuno dozės metastazavusio kolorektalinio vėžio gydymui vaistinių preparatų deriniu bei leidžiamas dozės mažinimas

Vaistinis preparatas	Standartinė dozė (mg/m <sup>2</sup> )		1 dozės mažinimas (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a,e</sup>
Ir (arba)			
Oxaliplatin <sup>b,c,d</sup>	130	→	100 <sup>e</sup>
Irinotecan <sup>c,d</sup>	150–225 <sup>f</sup>	→	<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Išreikšta tegafuro kiekiu.  
<sup>b</sup> Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Oncology*. 2011;81(2):65-72.  
<sup>c</sup> Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. *Acta Oncol*. 2016;55(7):881-885.  
<sup>d</sup> Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. *Manuscript Submitted 2021*.  
<sup>e</sup> Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):376-388.  
<sup>f</sup> Kadangi geriausia irinotekano dozė nežinoma ir jis vartojamas derinant su Teysuno 150–225 mg/m<sup>2</sup> nustatytos dozės ribose, geriausi rezultatai gauti irinotekaną skiriant 180–200 mg/m<sup>2</sup> nustatytos dozės ribose.  
<sup>g</sup> Rekomendacijų nėra, dozės mažinimas priklausys nuo pirminės dozės

*Teysuno dozės apskaičiavimas metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergantiems pacientams*

4 lentelė: standartinės ir sumažintos dozės skaičiavimas atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (m<sup>2</sup>) metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergantiems pacientams

Teysuno dozė	Viena dozė mg (viena dozė) <sup>a</sup>	Bendra paros dozė mg <sup>a</sup>	Kiekvieną dozę sudarančių kapsulių kiekis (2 dozės/dienai)
--------------	---	-----------------------------------	--

<b>Standartinė dozė<sup>a</sup>: 30 mg/m<sup>2</sup></b>			<b>15 mg kapsulė<sup>a</sup> (ruda/balta)</b>	<b>20 m kapsulė<sup>a</sup> (balta)</b>
KPP ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	70	140	2	2
KPP = 2,10–2,29 m <sup>2</sup>	65	130	3	1
KPP = 1,90–2,09 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
KPP = 1,70–1,89 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
KPP = 1,50–1,69 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
KPP = 1,30–1,49 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
KPP ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
<b>Pirmasis dozės mažinimas<sup>a</sup>: iki 25 mg/m<sup>2</sup>#</b>				
KPP ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
KPP = 2,10–2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
KPP = 1,90–2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
KPP = 1,70–1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
KPP = 1,50–1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
KPP = 1,30–1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
KPP ≤ 1,9 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Antrasis dozės mažinimas<sup>a</sup>: iki 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
KPP ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
KPP = 1,88–2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
KPP = 1,63–1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
KPP = 1,30–1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
KPP ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
KPP reikia apskaičiuoti dviejų dešimtųjų po kabelio tikslumu.				
<sup>a</sup> Išreikšta tegafuro kiekiu.				
Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93				
<sup>#</sup> Vartojant gydymui vaistinių preparatų deriniu su oksaliplatina ar irinotekanu standartinė dozė yra 25 mg/m <sup>2</sup>				

### *Koregavimas gydymo metu*

### *Bendra informacija*

Toksiškumas dėl Teysuno vartojimo turi būti kontroliuojamas simptominiu gydymu ir (arba) gydymo nutraukimu ar dozės mažinimu. Teysuno vartojantys pacientai turi būti informuoti apie riziką ir instrukuoti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu pasireiškia vidutinis arba sunkus toksiškumas.

Dėl toksiškumo praleistų dozių nereikia vėl gerti ir, jeigu pacientas išvemė išgertą dozę, šios dozės kartoti nereikia.

Sumažinus Teysuno dozę, jos vėl didinti negalima.

### *Teysuno dozės keitimo kriterijai*

Dozės keitimai dėl toksiškumo turi būti atliekami vadovaujantis 1, 3, 5, 6 ir 7 lentelėmis. Pasireiškus toksiniam poveikiui, kiekvieno vaistinio preparato dozę galima mažinti ne daugiau nei du kartus iš eilės, gydant išplitusį skrandžio vėžį – kaip nurodyta 1 lentelėje, o gydant

metastazavusį kolorektalinį vėžį – kaip nurodyta 3 lentelėje. Kiekvienu dozės mažinimo atveju dozė sumažinama maždaug 20–25 proc.

Išsamią informaciją apie tai, kiek Teysuno kapsulių reikia vartoti kiekvienam dozės lygiui gydant išplitusį skrandžio vėžį, žr. 2 lentelėje.

Išsamią informaciją apie tai, kiek Teysuno kapsulių reikia vartoti kiekvienam dozės lygiui gydant metastazavusį kolorektalinį vėžį, žr. 4 lentelėje. Gydomo Teysuno atnaujinimo kriterijai yra pateikti 8 lentelėje.

Teysuno dozės keitimus dėl toksiškumo, kai preparatas vartojamas derinyje su cisplatina, galima atlikti dviem būdais.

#### 4 savaitių gydymo ciklo metu

Teysuno reikia vartoti tik kiekvieno ciklo 1–21 parą, t. y. ciklo 22–28 parą preparato vartoti negalima. Ciklo metu praleistos gydymo paros, kai vaistinio preparato nebuvo vartojama dėl toksiškumo, turi būti nekeičiamos.

Gydymo ciklo metu reikia koreguoti kiekvieno atskiro vaistinio preparato, kuris manoma yra toksiškumo priežastis (jeigu galima atskirti), dozę. Jeigu manoma, kad abu vaistiniai preparatai sukelia toksiškumą arba jų poveikio negalima atskirti, tada reikia mažinti abiejų preparatų dozę pagal rekomenduojamą dozės mažinimo grafiką.

#### Pradedant vėlesnius gydymo ciklus

Jeigu reikalingas gydymo Teysuno arba cisplatina atidėjimas, tada abiejų vaistinių preparatų vartojimas turi būti atidėtas, kol bus įvykdyti reikalavimai, kad būtų galima tęsti abiejų preparatų vartojimą, nebent vieno iš preparatų vartojimas buvo nutrauktas visam laikui.

*Teysuno dozės keitimai dėl bendrų nepageidaujamų reakcijų, išskyrus toksinį poveikį kraujodarai ir inkstams*

5 lentelė. Teysuno dozės mažinimo grafikas dėl su gydymu susijusio toksiškumo, išskyrus toksinį poveikį kraujodarai ir inkstams

<b>Toksiškumo klasės<sup>a</sup></b>	<b>Teysuno dozės pakeitimai per 21 paros gydymo ciklą</b>	<b>Teysuno dozės koregavimas kitai dozei / kitam ciklui</b>
<b>1 klasė</b>		
Bet koks įvykis	Išlaikykite tą patį dozės lygį	Nereikalingas
<b>2<sup>b,c</sup> klasė</b>		
Bet koks įvykis	Laikinais nutraukite gydymą iki 0 arba 1 klasės	Nereikalingas
<b>3 arba aukštesnė klasė</b>		
Pirmas įvykis	Laikinais nutraukite gydymą iki 0 arba 1 klasės	Sumažinkite 1 dozės lygiu nuo ankstesnio lygio
Antras įvykis	Laikinais nutraukite gydymą iki 0 arba 1 klasės	Sumažinkite 1 dozės lygiu nuo ankstesnio lygio
Trečias įvykis	Nutraukite gydymą	Nutraukite gydymą
<sup>a</sup> Pagal JAV Nacionalinio vėžio instituto Vėžio terapijos vertinimo programos bendrus nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE</i> ), 3.0 versija. <sup>b</sup> 2 klasės pykinimui ir (arba) vėmimui gydymas vaistais nuo vėmimo turi būti optimizuotas prieš laikinai sustabdant Teysuno vartojimą. <sup>c</sup> Gydančiojo gydytojo nuožiūra pacientai gali tęsti gydymą nemažinant dozės arba jo nenutraukiant dėl nepageidaujamų reakcijų (nepriklausomai nuo laipsnio), nes manoma, kad jos vargu ar taps sunkios arba keliančios pavojų gyvybei (pvz., alopecija, lytinės funkcijos pokyčiai ir sausa oda).		

*Dozės keitimas dėl toksinio poveikio inkstams*

Kiekvieno ciklo metu prieš pradėdant gydymą 1 dieną turi būti nustatytas kreatinino klirensas.

6 lentelė. Teysuno ir cisplatinos dozės keitimas pagal kreatinino klirensą vertes gydymo ciklo pradžioje

<b>Kreatinino klirensas</b>	<b>Teysuno dozės keitimas gydymo ciklo pradžioje</b>	<b>Cisplatinos dozės keitimas gydymo ciklo pradžioje</b>
≥50 ml/min	Dozė nekeičiama	Dozė nekeičiama
30–49 ml/min	Pradėkite gydymą vienu lygmeniu mažesne doze	Pradėkite gydymą cisplatina 50 proc. sumažinę ankstesnio ciklo dozę
<30 ml/min <sup>a</sup>	Laikinais sustabdykite gydymą, kol bus įvykdytas gydymo tęsimo kriterijus (≥30 ml/min), ir tada pradėkite gydymą vienu lygmeniu mažesne doze	Laikinais sustabdykite gydymą cisplatina, kol bus įvykdytas gydymo tęsimo kriterijus (≥30 ml/min), ir tada pradėkite gydymą 50 proc. sumažinę ankstesnio ciklo dozę
<sup>a</sup> Pacientų, kurių kreatinino klirensas <30 ml/min gydyti nerekomenduojama, nebent Teysuno gydymo nauda aiškiai persvertų keliamą riziką. Rekomendacijas žiūrėkite „ <i>Dozės keitimas tam tikrų grupių pacientams / Inkstų pakenkimas</i> “.		



## Dozės keitimas dėl toksinio poveikio kraujodarai

7 lentelė. Toksinis poveikis kraujodarai, dėl kurio reikia laikinai sustabdyti gydymą Teysuno

Vienetai	Neutrofilai	Trombocitai	Hemoglobinas	Teysuno dozės keitimas
TV	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Laikina sustabdykite gydymą, kol bus įvykdytas gydymo tęsimo kriterijus (žr. 8 lentelę), ir tada pradėkite gydymą vienu lygmeniu mažesne doze

## Gydymo Teysuno tęsimo kriterijai

8 lentelė. Minimalūs kriterijai tęsti gydymą Teysuno po jo sustabdymo dėl toksiškumo

Ne hematologinis	Hematologinis
Pradinis arba 1 klasės	Trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$
Apskaičiuotas kreatinino klirensas $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Neutrofilai $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobinas $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
Kreatinino klirensas turi būti skaičiuojamas kiekvieno ciklo pradžioje, prieš pradėdant gydymą Teysuno 1 dieną.	
<sup>a</sup> Pacientų, kurių kreatinino klirensas $<30 \text{ ml/min}$ , gydyti nerekomenduojama, nebent Teysuno gydymo nauda aiškiai persvertų keliamą riziką. Rekomendacijas žiūrėkite „ <i>Dozės keitimas tam tikrų grupių pacientams / Inkstų pakenkimas</i> “.	

## Dozės keitimas tam tikrų grupių pacientams

### Sutrikusi inkstų funkcija

- Nedidelis inkstų pakenkimas (kreatinino klirensas 51–80 ml/min)

Pacientams, kuriems yra nedideliais inkstų pakenkimas, įprastos dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

- Vidutinio sunkumo inkstų pakenkimas (kreatinino klirensas 30–50 ml/min)

Rekomenduojama įprasta dozė pacientams, kurių inkstai pakenkti vidutiniškai, yra 20 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą (išreikšta tegafuro kiekiu) (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

- Sunkus inkstų pakenkimas (kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min)

Nors panašios paros 5-FU ekspozicijos tikimasi pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos pakenkimas, skiriant 20 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą dozę, lyginant su 30 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą doze pacientams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi (žr. 5.2 skyrių), Teysuno skirti nerekomenduojama dėl potencialiai didesnio nepageidaujimų kraujo ir limfinės sistemos sutrikimų dažnio, nebent nauda aiškiai persvertų keliamą riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Duomenų apie Teysuno skyrimą pacientams, kuriems yra terminalinis inkstų pakenkimas ir kuriems reikalinga dializė, nėra (žr. 4.3 skyrių).

### Senyvi pacientai

Abiem indikacijoms, 70 metų arba vyresniems pacientams rekomenduojama įprastos dozės nekoreguoti (žr. 4.8 skyrių).

Senyviems, labiau pažeidžiamiesiems metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergantiems pacientams,

**kuriems negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu dėl pasireiškusio plaštakų ir pėdų sindromo (PPS) ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai**, rekomenduojama dozė yra 20 mg/m<sup>2</sup> (išreikšta tegafuro kiekiu), du kartus per parą, ryte ir vakare, 14 dienų iš eilės su po to sekančia 7 dienų pertrauka, derinant su mažesne oksaliplatinos doze (100 mg/m<sup>2</sup> 1-ąją 3 savaičių ciklo dieną).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kurių kepenys pakenktos, abiem indikacijoms rekomenduojama įprastos dozės nekoreguoti (žr. 5.2 skyrių).

#### *Etniškumas*

Azijiečių kilmės pacientams abiem indikacijoms rekomenduojama įprastos dozės nekoreguoti (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaiku populiacija*

Teysuno saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Duomenų nėra. Todėl Teysuno draudžiama vartoti vaikams arba paaugliams iki 18 metų amžiaus.

#### *Vartojimo metodas*

Kapsules reikia vartoti per burną užsigeriant vandeniu ne mažiau kaip 1 valanda prieš arba 1 valanda po valgio (žr. 5.2 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms (tegafurui, gimeracilui ir oteracilui) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkios ir netikėtos reakcijos į ankstesnį gydymą fluoropirimidiniais.
- Žinomas visiškas dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) trūkumas (žr. 4.4 skyrių).
- Nėštumas ir žindymas.
- Sunkus kaulų čiulpų slopinimas (sunki leukopenija, neutropenija ar trombocitopenija; žr. 4.2 skyrių, 7 lentelę).
- Pacientai, kuriems yra terminalinis inkstų pakenkimas ir kuriems reikia dializės.
- Kitų fluoropirimidinių vartojimas kartu su Teysuno.
- Neseniai kartu taikytas arba šiuo metu kartu taikomas gydymas brivudinu (apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveikas žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Kontraindikacijos oksaliplatinai, irinotekanui ir bevacizumabui; žr. atitinkamas preparato charakteristikų santraukas.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Dozę ribojantis toksiškumas apima viduriavimą ir dehidrataciją. Dauguma nepageidaujamų reakcijų yra laikinos ir jas galima kontroliuoti simptominiu gydymu, dozės nutraukimu ir dozės mažinimu.

#### Kaulų čiulpų slopinimas

Pacientams, gydytiems Teysuno ir cisplatinos deriniu, buvo pastebėtas su gydymu susijęs kaulų čiulpų veiklos slopinimas, įskaitant neutropeniją, leukopeniją, trombocitopeniją, anemiją ir pancitopeniją.

Pacientus, kurių kraujyje yra mažai leukocitų, reikia atidžiai stebėti dėl infekcijos ir kitų neutropenijos komplikacijų rizikos, bei gydyti, kai mediciniškai reikalinga (pvz., antibiotikais, granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi [G-CSF]). Pacientams, kurių kraujyje yra mažai kraujo plokštelių, padidėja kraujavimo rizika, todėl juos reikia atidžiai stebėti. Dozę reikia keisti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

### Pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas

Hepatito B nešiotojams, kuriems nenustatytas hepatito B šerdinis antigenas, bet yra antikūnų prieš hepatito B šerdinį antigeną, arba kuriems nenustatytas hepatito B paviršinis antigenas, bet yra antikūnų prieš hepatito B paviršinį antigeną, vartojant Teysuno gali pasireikšti pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas.

Prieš pradėdant gydymą Teysuno, pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Prieš pradėdant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyvia liga sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikia pasitarti su kepenų ligų ir hepatito B gydymo patirties turinčiais gydytojais. HBV nešiotojus gydymo Teysuno metu reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai, vėliau rekomenduojama stebėti kepenų funkcijos tyrimus ar viruso žymenis.

### Viduriavimas

Viduriuojančius pacientus reikia atidžiai stebėti ir, jeigu jie tampa dehidruoti, papildyti skysčio ir elektrolitų kiekį. Kai reikalinga, turi būti skiriamas profilaktinis gydymas nuo viduriavimo. Įprastas gydymas nuo viduriavimo (pvz., loperamidu) ir skysčių / elektrolitų leidimas į veną turi būti pradėtas anksti, atsiradus viduriavimui. Esant 2 ar didesnio laipsnio viduriavimui, jeigu simptomai išlieka nepaisant tinkamo gydymo, reikia laikinai nutraukti gydymą arba koreguoti dozę.

### Dehidracija

Reikia užkirsti kelią arba pačioje pradžioje koreguoti dehidraciją ir bet kokius susijusius elektrolitų sutrikimus. Pacientus, kuriems pasireiškia anoreksija, astenija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, stomatitas ir virškinamojo trakto obstrukcija, reikia atidžiai stebėti, ar nėra dehidracijos požymių. Dehidracija turi būti energingai pašalinama rehidracija ir kitomis tinkamomis priemonėmis. Jeigu yra 2 arba didesnio laipsnio dehidracija, gydymą reikia nedelsiant laikinai sustabdyti ir pašalinti dehidraciją. Gydymo negalima tęsti, kol nepašalinama arba pakankamai nekontroliuojama dehidracija ir jos priežastys. Dėl greitinančios nepageidaujamos reakcijos, jeigu reikia, būtina keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

### Toksinis poveikis inkstams

Gydymas Teysuno ir cisplatinos deriniu gali būti susijęs su laikinu glomerulinės filtracijos greičio sumažėjimu, kurį daugiausia lemia prerenaliniai veiksniai (pvz., dehidracija, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir pan.). gauta pranešimų, kad pacientams, vartojantiems Teysuno ir cisplatinos derinį, pasireiškė tokios 3 arba didesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, kaip padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs kreatinino klirensas, toksinė nefropatija ir ūmus inkstų nepakankamumas (žr. 4.8 skyrių). Norint gydymo metu anksti nustatyti inkstų funkcijos pokyčius, reikia atidžiai stebėti inkstų parametrus (pvz., kreatinino kiekį serume, kreatinino klirensą). Pastebėjus glomerulinės filtracijos greičio sumažėjimą, Teysuno ir (arba) cisplatinos dozę reikia koreguoti pagal 6 lentelę ir imtis atitinkamų palaikomųjų priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Dehidracija ir viduriavimas gali padidinti cisplatinos toksinio poveikio inkstams riziką. Siekiant sumažinti toksinio poveikio inkstams riziką, susijusią su gydymu cisplatina, reikia taikyti hiperhidraciją (priverstinę diurezę).

Gimeracilas didina 5-fluorouracilo (5-FU) ekspoziciją, kadangi slopina DPD (pagrindinį 5-FU metabolizuojantį fermentą). Gimeracilas daugiausiai yra šalinamas per inkstus (žr. 5.2 skyrių), todėl pacientams, kurių inkstų funkcija nepakankama, gimeracilo šalinimas per inkstus sumažėja ir tuo pačiu padidėja 5-FU ekspozicija. Galima tikėtis, kad su gydymu susijęs toksinis poveikis didės, kai padidėja 5-FU ekspozicija (žr. 5.2 skyrių).

### Sunkus inkstų pakenkimas

Gydymas Teysuno nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas, dėl galimai didesnio nepageidaujamų reiškinių dažnio kraujo ir limfinėje sistemoje ir dėl galimos netikėtai didesnės 5-FU ekspozicijos, pasireiškiančių dėl inkstų funkcijos pokyčių šiems pacientams, nebent nauda aiškiai persvertų keliamą riziką (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

### Toksinis poveikis akims

Dažniausiai su gydymu susiję akių sutrikimai tarp pacientų, dalyvavusių tyrimuose Europoje / Jungtinėse Amerikos Valstijose) (ES/JAV) ir gydytų Teysuno ir cisplatinos deriniu, buvo ašarojimo sutrikimai (8,8 proc.), įskaitant padidėjusį ašarojimą, akių sausumą ir įgytą dakriostenozę (ašarinio nosies latako susiaurėjimą) (žr. 4.8 skyrių).

Dauguma akių reakcijų išnyksta arba pagerėja nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir tinkamai gydant (lašinant dirbtines ašaras, antibiotikų akių lašus, implantavus stiklo arba silikono vamzdelius į ašarinius taškus ar kanalėlius ir (arba) dėvint akinius, o ne kontaktinius lęšius). Reikia imtis priemonių, kad būtų užtikrintas ankstyvas akių reakcijų nustatymas, įskaitant ankstyvą oftalmologo konsultaciją, jeigu simptomai išlieka arba atsiranda regėjimą mažinančių simptomų, pavyzdžiui, ašarojimas ar ragenos simptomai.

Apie akių sutrikimus, pastebėtus gydant cisplatina, skaitykite cisplatinos charakteristikų santraukoje.

### Kumarino grupės antikoagulantai

Pacientų, gydomų geriamaisiais kumarino grupės antikoaguliantais, organizmo reakciją į antikoagulantą (tarptautinis normalizuotas santykis [TNS] arba protrombino laikas [PL]) turi būti atidžiai stebima ir atitinkamai koreguojama antikoaguliantų dozė (žr. 4.5 skyrių). Kumarino grupės antikoaguliantų vartojimas klinikiniuose tyrimuose buvo susijęs su TNS padidėjimu ir virškinimo trakto kraujavimu, kraujavimo tendencija, hematurija ir anemija pacientams, gydomiems Teysuno.

### Brivudinas

Brivudiną skirti kartu su Teysuno draudžiama. Po vaistinių preparatų sąveikos su kapetacitabinu pastebėta mirties atvejų. Tarp gydymo brivudinu pabaigos ir gydymo Teysuno pradžios turi būti daroma bent jau 4 savaičių pertrauka. Gydymą brivudinu galima pradėti praėjus 24 valandoms po paskutiniosios Teysuno dozės (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Teysuno gydomam pacientui netyčia paskyrus brivudino, reikia imtis veiksmingų priemonių Teysuno toksiniam poveikiui sumažinti. Rekomenduojama nedelsiant vykti į ligoninę. Reikia imtis visų priemonių, norint išvengti sisteminių infekcijų ir dehidratacijos.

### DPD induktoriai

Jeigu DPD induktorius būtų kartu vartojamas su Teysuno, 5-FU ekspozicija gali nepasiekti veiksmingo lygmens. Tačiau šiuo metu nėra žinoma DPD induktorių, todėl DPD induktoriaus ir Teysuno sąveikos įvertinti negalima.

### **Dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka**

Dihidropirimidindehidrogenazės (DPD) aktyvumas yra 5-fluorouracilo katabolizmo greitį ribojantis veiksnys (žr. 5.2 skyrių). Todėl pacientams, kuriems yra DPD stoka, yra padidėjusi su fluoropirimidiniais susijusio toksiškumo rizika, įskaitant, pvz., stomatitą, viduriavimą, gleivinės uždegimą, neutropeniją ir neurotoksiškumą.

Su DPD stoka susijęs toksiškumas paprastai pasireiškia pirmojo gydymo ciklo metu ar padidinus dozę.

#### Visiška DPD stoka

Visiška DPD stoka pasitaiko retai (0,01–0,5 % europidų). Pacientams, kuriems yra visiška DPD stoka, kyla didelė gyvybei pavojingo ar mirtino toksinio poveikio rizika ir jų negalima gydyti Teysuno (žr. 4.3 skyrių).

#### Dalinė DPD stoka

Manoma, kad dalinė DPD stoka gali pasireikšti 3-9 % baltosios rasės populiacijos. Pacientams, kuriems yra dalinė DPD stoka, yra didesnė sunkaus ir galimai pavojingo gyvybei toksinio poveikio rizika. Siekiant sumažinti šį poveikį reikia apsvarstyti skirti mažesnę pradinę dozę. Į DPD stoką reikia atsižvelgti kaip vieną iš rutininių dozės mažinimo priemonių parametru. Pradinės dozės sumažinimas gali paveikti gydymo veiksmingumą. Nesant sunkaus toksiškumo dozę galima didinti atidžiai stebint.

#### Tyrimai DPD stokai nustatyti

Nepaisant abejonų dėl tinkamiausios tyrimo prieš gydymą metodikos, prieš Teysuno vartojimą rekomenduojama nustatyti fenotipą ir (arba) genotipą. Reikėtų atsižvelgti į atitinkamas klinikines rekomendacijas.

Jei neatlikta anksčiau, tyrimus rekomenduojama atlikti pacientams, kuriems Teysuno paskiriamas vietoje kito vartoto fluoropirimidino dėl pasireiškusio plaštakų ir pėdų sindromo ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, siekiant nustatyti, ar kito fluoropirimidino sukkelto toksinio poveikio atsiradimą galėjo lemti DPD fenotipas ir (arba) genotipas.

#### DPD stokos genotipo apibūdinimas

Pacientus, kuriems yra DPD stoka galima nustatyti prieš gydymą atlikus retų DPYD geno mutacijų tyrimą. DPD fermento visišką nebuvimą arba jo poveikio sumažėjimą gali sukelti keturi DPYD variantai: c.1905+1G>A [dar žinomas kaip DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3. Su padidėjusia sunkaus ar gyvybei pavojingo toksiškumo rizika gali būti susiję ir kiti reti variantai.

Žinoma, kad DPYD geno lokuse esant tam tikrų homozigotinių ir junginių heterozigotinių mutacijų (pvz., keturių variantų derinys su bent viena alele iš c.1905+1G>A arba c.1679T>G), gali pasireikšti visiškas arba beveik visiškas DPD fermentinio aktyvumo nebuvimas.

Pacientams, kuriems yra tam tikri heterozigotiniai DPYD variantai (įskaitant, c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3 variantus), gydymo fluoropirimidiniais metu kyla didesnė sunkaus toksiškumo rizika.

Heterozigotinio c.1905+1G>A genotipo dažnis DPYD gene europidų rasės pacientams yra maždaug 1 %, c.2846A>T – 1,1 %, c.1236G>A/HapB3 variantams 2,6-6,3 % ir 0,07-0,1 % c.1679T>G.

Turimas ribotas kiekis duomenų apie šių DPYD variantų dažnumą ne baltosios rasės populiacijai. Pagal šiuo metu turimus duomenis, keturių DPYD variantų (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3) praktiškai nėra afrikiečių (-amerikiečių) bei azijiečių kilmės populiacijose.

### DPD stokos fenotipo apibūdinimas

DPD stokos fenotipui apibūdinti rekomenduojama vertinti prieš gydymą esantį endogeninio DPD substrato uracilo (U) kiekį kraujo plazmoje.

Padidėjusi uracilo koncentracija prieš gydymą yra susijusi su padidėjusia toksiškumo rizika. Nepaisant to, kad yra neaiškumų dėl uracilo kiekio, apibūdinančio visišką ir dalinę DPD stoką, laikoma, kad  $\geq 16$  ng/ml ir  $< 150$  ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo dalinę DPD stoką ir yra susijusi su padidėjusia fluoropirimidinų toksiškumo rizika. Nustatyta, kad  $\geq 150$  ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo visišką DPD stoką ir yra susijusi su pavojingo gyvybei ar mirtino fluoropirimidino toksiškumo rizika.

### Mikrosatelitų nestabilumas (MSI)

Teysuno vartojimas nebuvo tirtas tarp skrandžio vėžiu sergančių pacientų su MSI. Ryšys tarp 5-FU jautrumo ir pacientų, sergančių skrandžio vėžiu, MSI yra neaiškus ir ryšys tarp Teysuno ir MSI skrandžio vėžio atveju yra nežinomas.

### Gliukozės / galaktozės netoleravimas / absorbcijos sutrikimas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### Kiti geriamieji fluoropirimidiniai

Nebuvo atlikta jokių klinikinių tyrimų, skirtų palyginti Teysuno su kitais geriamaisiais 5-FU junginiais, todėl Teysuno negalima vartoti kaip kitų geriamųjų 5-FU preparatų pakaitalo.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų su suaugusiais ar pediatrijiniais pacientais neatlikta.

### Brivudinas

Aprašyta kliniškai reikšminga brivudino ir fluoropirimidino (t. y. kapecitabino ir 5-Fluoruracilo, tegafuro) sąveika, kurios metu brivudinas inaktyvina dihidropirimidindehidrogenazę. Ši sąveika, dėl kurios padidėja fluoropirimidino toksinis poveikis, gali būti mirtina. Dėl to brivudino kartu su Teysuno skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Tarp gydymo brivudinu pabaigos ir gydymo Teysuno pradžios būtina daryti mažiausiai 4 savaičių pertrauką. Gydymą brivudinu galima pradėti praėjus 24 valandoms po paskutiniosios Teysuno dozės.

### Kiti fluoropirimidiniai

Kartu vartojant kitus fluoropirimidinus, pavyzdžiui, kapecitabiną, 5-FU, tegafurą arba flucitoziną, gali atsirasti papildomas toksiškumas, todėl tą daryti draudžiama. Tarp Teysuno ir kitų fluoropirimidinų vartojimo rekomenduojamas mažiausiai 7 parų išsivalymo laikotarpis. Reikia laikytis kitų fluoropirimidino preparatų išsivalymo laikotarpio, nurodyto šių preparatų charakteristikų santraukose, jeigu Teysuno vartojamas po kitų fluoropirimidino preparatų.

### CYP2A6 inhibitoriai

Kadangi CYP2A6 yra pagrindinis fermentas, keičiantis tegafurą į 5-FU, reikėtų vengti kartu vartoti žinomą CYP2A6 inhibitorių ir Teysuno, nes gali sumažėti Teysuno veiksmingumas (žr. 5.2 skyrių).

### Folinatas / folio rūgštis

Nėra duomenų apie folio rūgšties vartojimą su Teysuno ir cisplatinos deriniu. Tačiau folinato / folio rūgšties metabolitai su timidilato sintaze ir fluorodeoksiuridino monofosfatu (FdUMP) sudaro trinarę struktūrą, galinčią padidinti 5-FU citotoksinį poveikį. Rekomenduojama būti atsargiais, nes žinoma, kad folio rūgštis padidina 5-FU aktyvumą.

### Nitroimidazolai, įskaitant metronidazolą ir mizonidazolą

Nėra duomenų apie nitromidazolų vartojimą su Teysuno ir cisplatinos deriniu. Tačiau nitromidazolai gali mažinti 5-FU šalinimą ir tuo pačiu padidinti 5-FU kiekį plazmoje. Rekomenduojama būti atsargiems, nes vartojant šiuos preparatus kartu gali padidėti Teysuno toksinis poveikis.

### Metotreksatas

Nėra duomenų apie metotreksato vartojimą su Teysuno ir cisplatinos deriniu. Tačiau metotreksatas ir jo poliglutamatai slopina timidilato sintazę ir dihidrofolato reduktazę, todėl gali padidinti 5-FU citotoksinį poveikį. Rekomenduojama būti atsargiems, nes vartojant šiuos preparatus kartu gali padidėti Teysuno toksinis poveikis.

### Klozapinas

Nėra duomenų apie klozapino vartojimą su Teysuno ir cisplatinos deriniu. Tačiau dėl galimo papildomo farmakodinaminio poveikio (toksinio poveikio kaulų čiulpams) reikia būti atsargiems, nes vartojant šiuos preparatus kartu gali padidėti Teysuno hematologinio toksinio poveikio rizika ir sunkumas.

### Cimetidinas

Nėra duomenų apie cimetidino vartojimą kartu su Teysuno ir cisplatinos deriniu. Tačiau kartu vartojamas cimetidinas gali sumažinti 5-FU klirensą, taigi ir padidinti jo kiekį plazmoje. Rekomenduojama būti atsargiems, nes vartojant šiuos preparatus kartu gali padidėti Teysuno toksinis poveikis.

### Kumarino grupės antikoagulantai

Teysuno padidina kumarino grupės antikoagulianto aktyvumą. Rekomenduojama būti atsargiems, nes gydomiems kumarino grupės antikoaguliantais pacientams vartojant Teysuno gali padidėti kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

### Fenitoinas

Fluoropirimidinai gali padidinti fenitoino koncentraciją plazmoje, kai vartojami kartu su fenitoinu, todėl fenitoinas gali sukelti toksinį poveikį. Rekomenduojama dažnai stebėti fenitoino kiekį kraujyje / plazmoje, kai Teysuno vartojamas kartu su fenitoinu. Jeigu reikalinga, fenitoino dozė turi būti koreguojama pagal fenitoino charakteristikų santrauką. Pasireiškus fenitoino toksiniam poveikiui, reikia imtis atitinkamų priemonių.

### Kiti

Remiantis neklinikiniais duomenimis, alopurinolis dėl 5-FU fosforilavimo slopinimo gali susilpninti antinavikinį poveikį. Todėl reikėtų vengti šį preparatą vartoti kartu su Teysuno.

## Maistas

Teysuno vartojimas valgio metu sumažino oteracilo ir gimeracilo ekspoziciją; tai didesnę poveikį turėjo oteracilui nei gimeracilui (žr. 5.2 skyrių). Preparatą reikia vartoti užsigeriant vandeniu ne mažiau kaip 1 valanda prieš arba 1 valanda po valgio (žr. 4.2 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos, jog reikia vengti pastoti, kol yra taikomas gydymas šiuo vaistiniu preparatu.

Tiek vyrai, tiek moterys turi naudoti kontraceptines priemones gydymo Teysuno metu ir iki 6 mėnesių po gydymo Teysuno sustabdymo.

#### Nėštumas

Teysuno nėštumo laikotarpiu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Gauti keli pranešimai apie vaisiaus anomalijas. Tyrimai su gyvūnais parodė reprodukcinę toksiškumą. Kaip ir kiti fluoropirimidinai, Teysuno vartojimas gyvūnams sukėlė embrionų žuvimą ir teratogeniškumą (žr. 5.3 skyrių). Jeigu pacientė pastoja vartodama Teysuno, gydymą reikia nutraukti ir paaiškinti galimą riziką vaisiui. Reikėtų pagalvoti apie genetinę konsultaciją.

#### Žindymas

Teysuno žindymo laikotarpiu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Ar Teysuno ir jo metabolitai išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Turimais gyvūnų farmakodinaminiais / toksikologiniais duomenimis Teysuno arba jo metabolitai išsiskiria į pieną (išsamesnę informaciją žr. 5.3 skyriuje).

Negalima paneigti rizikos naujagimiams / kūdikiams. Vartojant Teysuno žindymas privalo būti nutrauktas.

#### Vaisingumas

Nėra duomenų apie Teysuno ir cisplatinos derinio poveikį žmogaus vaisingumui. Neklinikiniai tyrimai parodė, kad Teysuno nedaro poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

Apie cisplatinos poveikį vaisingumui, nėštumui ir žindymui skaitykite cisplatinos charakteristikų santraukoje.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Teysuno gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai, nes nuovargis, galvos svaigulys, vaizdo ryškumo sumažėjimas ir pykinimas yra dažnos Teysuno ir cisplatinos derinio nepageidaujamos reakcijos.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Bendras Teysuno derinio su cisplatinos saugumo profilis yra paremtas klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 593 pacientai, sergantys progresavusiu skrandžio vėžiu ir gydyti šiuo režimu, duomenimis. Be to, yra vartojimo daugiau kaip 866 000 azijiečių (daugiausia japonų) patirtis, sukaupta po vaistinio preparato patekimo į rinką.



Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (3 ar didesnio laipsnio ne mažesniu kaip 10 proc. dažniu) 593 pacientams, gydytiems Teysuno ir cisplatinos deriniu, buvo neutropenija, anemija ir nuovargis.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų atvejai suskirstyti pagal dažnį remiantis šiomis kategorijomis: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Labai dažnų, dažnų ir nedažnų nepageidaujamų reakcijų dažnis pateiktas iš klinikinių tyrimų, atliktų su 593 pacientais, gydytais Teysuno ir cisplatinos deriniu. Mediciniškai svarbių retų ir labai retų nepageidaujamų reakcijų dažnis yra įvertintas stebint 866 000 pacientų azijiečių (daugiausiai japonų), kuriems buvo taikomas gydymas Teysuno po to, kai šis vaistinis preparatas pateko į rinką. Kiekvienas terminas pateikiamas tik dažniausiai sutinkamoje kategorijoje ir kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

9 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų atvejai, apie kuriuos buvo pranešta, kiekvienoje dažnio grupėje pateikti mažėjančio sunkumo tvarka

Organų sistemų klasė <sup>a</sup>	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti / labai reti
Infekcijos ir infestacijos			Neutropeninis sepsis, septinis šokas, sepsis, infekcija, pneumonija, bakteremija, kvėpavimo takų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, ūminis pielonefritas, šlapimo takų infekcija, faringitas, nazofaringitas, rinitas, dantų infekcija, kandidamikozė, paronichija, furunkulas	Pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Naviko kraujavimas, vėžinis skausmas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija	Febrilinė neutropenija, limfopenija,	Pancitopenija, pailgėjęs protrombino laikas, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis, hipoprotrombinemija, sutrumpėjęs protrombino laikas, granulocitozė, leukocitozė, eozinofilija, limfocitozė, monocitų skaičiaus sumažėjimas, monocitų skaičiaus padidėjimas, trombocitemija	Išsėtinė intravaskulinė koaguliacija
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai			Antinksčių hemoragija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	Dehidratacija, hipokalemija, hiponatremija, hipokalcemija, hipomagnezemia, hipoalbuminemija, hiperkalemija	Hiperglikemija, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, laktatdehidrogenazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, hipofosfatemija, hipermagnezemia, podagra, hipoproteinemija, hyperglobulinemija, hiperlipemija, sumažėjęs maisto suvartojimas per burną	
Psichikos sutrikimai		Nemiga	Sumišimo būseną, neramumas, asmenybės sutrikimas, haliucinacijos, depresija, nerimas, sumažėjęs lytinis potraukis, lytinis slopinimas	

Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė neuropatija	Galvos svaigimas, galvos skausmas, skonio sutrikimas	Smegenų kraujotakos pažeidimas, smegenų infarktas, smegenų kraujotakos sutrikimas, traukuliai, išeminis insultas, apalpinimas, hemiparezė, afazija, ataksija, metabolinė encefalopatija, sąmonės netekimas, akustinis neuritas, atminties sutrikimas, pusiausvyros sutrikimas, mieguistumas, drebulys, skonio praradimas, parozmija, deginimo pojūtis, šūrpulys	Leukoencefalopatija, uoslės praradimas
Akių sutrikimai		Regėjimo sutrikimas, ašarų išsiskyrimo sutrikimas, konjunktyvitas, ragenos funkcijos sutrikimas <sup>b</sup>	Akies alergija, akies voko ptozė, akies voko raudonė	

Organų sistemų klasė <sup>a</sup>	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti / labai reti
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas, kurtumas	Svaigulys, ausų užgulimas, ausų diskomfortas	
Širdies sutrikimai			Širdies nepakankamumas, ūminis miokardo infarktas, skystis perikardo ertmėje, prieširdžių virpėjimas, krūtinės angina, širdies virpėjimas, tachikardija, palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija, giliųjų venų trombozė, hipertenzija	Pakinklio arterijos trombozė, hipovoleminis šokas, galūnių arterijų trombozė, trombozė, staigus paraudimas, dubens venų trombozė, tromboflebitas, flebitas, paviršinis flebitas, ortostatinė hipotenzija, hematoma, hiperemija, karščio pylimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys, kraujavimas iš nosies, žagsulys, kosulys	Plaučių embolija, kraujavimas iš kvėpavimo takų, dusulys dėl fizinio krūvio, ryklės ir gerklų skausmas, rinorėja, ryklės eritema, alerginis rinitas, distonija, produktyvus kosulys, nosies užgulimas	Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, viduriavimas	Kraujavimas iš virškinimo trakto, stomatitas, virškinimo trakto uždegimas, vidurių pūtimas, pilvo skausmas, disfagija, diskomfortas pilve, dispepsija, burnos džiūvimas	Virškinimo trakto perforacija, ezofagitas, virškinimo trakto infekcija, žarnų nepraeinamumas, virškinimo trakto obstrukcija, ascitas, lūpų edema, stemplės spazmas, skrandžio opa, gastroezofaginis refliuksas, refliuksos sukeltas gastritas, retroperitoninė fibrozė, virškinimo trakto sutrikimas, kraujavimas iš išangės, hemorojus, seilių hipersekrecija, žiaukčiojimas, seilių liaukų sutrikimai, cheilitas, aerofagija, raugėjimas, glosalgija, burnos skausmas, dantų trapumas	Ūminis pankreatitas, terminalinis ileitas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai		Hiperbilirubinemija, alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Normos neatitinkantys kepenų funkcijos rodikliai, gamaglutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas	Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, odos išbėrimas, odos hiperpigmentacija, odos sausumas, niežulys, alopecija	Eksfoliacinis išbėrimas, odos eksfoliacija, nekrotinė paslanki eritema, hemoraginės pūslelės, alerginis dermatitas, odos reakcija, beriamasis dermatitas, eritema, padidėjęs polinkis susidaryti mėlynėms, purpura, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, nagų atrofija, sutrikusi pigmentacija, odos spalvos pakitimas, hipertrichožė	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, jautrumas šviesai, nagų sutrikimai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Kaulų ir raumenų skausmas	Raumenų spazmai, artralgija, galūnių skausmas, nugaros skausmas, sprando skausmas, kaulų skausmas, sąnarių patinimas, galūnių diskomfortas, įtempti raumenys, raumenų silpnumas	Rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Inkstų funkcijos nepakankamumas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis, šlapalo kiekio padidėjimas kraujyje	Toksinė nefropatija, oligourija, hematurija, inkstų funkcijos sutrikimas, poliakiurija, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, sumažėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	

Organų sistemų klasė <sup>a</sup>	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti / labai reti
Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai			Erekcijos sutrikimas, krūtų jautrumas, spenelių skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis, astenija	Gleivinių uždegimas, karščiavimas, svorio sumažėjimas, periferinė edema, šaltkrėtis	Daugelio organų nepakankamumas, darbingumo sumažėjimas, skausmas, edema, skausmas krūtinėje, diskomforto jausmas krūtinėje, generalizuota edema, veido edema, vietinis patinimas, lokali edema, svorio padidėjimas, ankstyvas sotumo pojūtis, šalčio pojūtis, reakcija injekcijos vietoje, negalavimas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Kontūzija, gydymo klaida	

<sup>a</sup> Nepageidaujamos reakcijos iš organų sistemų klasės „Tyrimai“ (OSK) buvo perskirstytos pagal kliniškai tinkamas organų sistemų klases, susijusias su šių reakcijų organu taikiniu. Skirtingi MedDRA vartojami terminai, kurie yra kliniškai panašūs, buvo apjungti į vieną terminą.

<sup>b</sup> taip pat ragenos epitelio defektas, ragenos erozija, ragenos pažeidimas, ragenos drumstis, ragenos prakiurimas, keratitas, taškinis keratitas, opinis keratitas, limbo kamieninių ląstelių trūkumas, regos aštrumo sumažėjimas, regos sutrikimas, neryškus matymas.

### Kiti Teysuno ir cisplatinos derinio klininiai tyrimai

Nors Japonijoje atliktuose Teysuno ir cisplatinos derinio klininiuose tyrimuose pasirinktos dozės ir dozavimo tvarka skyrėsi nuo šio režimo, minėtų tyrimų metu nustatytas vaistinių preparatų saugumas buvo panašus. Dažniausiai pasireiškė toksinis poveikis kraujodarai ir virškinimo traktui, nuovargis ir anoreksija.

### Skrandžio vėžiū sergančių pacientų stebėjimas po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikto Japonijoje saugumo stebėjimo tyrimo, kuriame dalyvavo 4177 išplitusių skrandžio vėžiū sergantys pacientai, duomenimis, Teysuno saugumo profilis, pastebėtas šio tyrimo metu, daugiausia buvo panašus į Japonijoje atliktų vaisto registracijos tyrimų saugumo profilį (t. y., pagrindinis toksinis poveikis buvo leukopenija, anoreksija ir pykinimas arba vėmimas).

### ***Teysuno saugumas metastazavusiu kolorektaliniu vėžiū sergantiems pacientams, kai negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu dėl pasireiškusio plaštakų ir pėdų sindromo ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai***

200 įvairiais solidiniais navikais sergančių pacientų kohortoje 53 metastazavusiu kolorektaliniu vėžiū sergančių pacientų pogrupyje, daugumai šių metastazavusiu kolorektaliniu vėžiū sergančių pacientų (92 %), kuriems chemoterapija kapecitabinu ar 5-FU sukėlė toksinį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, gydymą buvo galima saugiai pakeisti S-1 ir jį tęsti, nors 8 % pacientų pasireiškė pasikartojantis (1 laipsnio) toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai.

Kitas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs šiame pogrupyje gydant S1, buvo 3–4 laipsnio toksinis poveikis kraujodarai 8 % pacientų; 2–4 laipsnio nehematologinis šalutinis poveikis 36 % pacientų (15 % neuropatija, 7 % infekcija, 6 % tromboembolijos reiškiniai, 4 % viduriavimas, 2 % pykinimas, 2 % plaštakų ir pėdų sindromas).

**Retrospektyviniame** kohortos tyrime, į kurį įtraukti 47 metastazavusiu kolorektaliniu vėžiū sergantys pacientai iš Nyderlandų kolorektalinio vėžio registro (angl. *Dutch colorectal cancer registry*, PLCRC), kuriems pradėtas skirti S1 dėl kapecitabino sukulto plaštakų pėdų sindromo (n=36) ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai (n = 10), jiems per gydymo S-1 laikotarpį PPS palengvėjo ar visai praėjo, o 10 pacientų, kuriems S-1 buvo paskirtas dėl šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, pasikartojančio šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai atvejų neužregistruota.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### Toksinis poveikis akims

Su gydymu susijusio toksinio poveikio akims terminai, buvo sugrupuoti taip, kaip nurodyta toliau. Tik 3 laipsnio ar sunkesnės nepageidaujamos reakcijos lėmė regos aštrumo sumažėjimą.

- Regėjimo sutrikimas apėmė tokias nepageidaujamas reakcijas kaip vaizdo ryškumo sumažėjimas, dvejinimasis akyse, fotopsija, sumažėjęs regos aštrumas ir aklumas.
- Ašarojimo sutrikimas apėmė tokias nepageidaujamas reakcijas kaip padidėjęs ašarojimas, akies sausumas ir įgyta dakriostenozė.
- Akių sutrikimai apėmė tokias nepageidaujamas reakcijas kaip akių niežėjimas, akių hiperemija, akių sudirginimas, akių sutrikimai ir svetimkūnio pojūtis akyse.

## Neuropatija

Buvo pranešta apie pacientų, gydytų Teysuno ir cisplatinos deriniu, centrinę ir periferinę neuropatiją. Periferinės neuropatijos sąvoka apima toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas, apie kurias buvo pranešta: periferinė sensorinė neuropatija, parestezija, hipostezija, periferinė neuropatija, polineuropatija, neurotoksinis poveikis ir dizestezija.

## Ypatingos populiacijos

### Senyvi pacientai (žr. 4.2 skyrių)

Saugumo palyginimas, FLAGS tyrimo metu atliktas tarp 71 paciento, sulaukusio 70 metų arba vyresnio amžiaus (senyvi pacientai), ir 450 pacientų, jaunesnių negu 70 metų amžiaus, gydytų Teysuno ir cisplatinos deriniu, parodė, kad 3 laipsnio ir sunkesnės nepageidaujamos reakcijos (62 proc., palyginti su 52 proc.), visos sunkios nepageidaujamos reakcijos (30 proc., palyginti su 19 proc.) buvo dažnesnės, ir dėl nepageidaujamų reakcijų iš tyrimo pasitraukusių pacientų, gydytų Teysuno ir cisplatinos, dalis buvo didesnė (21 proc., palyginti su 12 proc.) tarp 70 metų amžiaus arba vyresnių pacientų. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad 5-FU ekspozicija taip pat buvo linkusi didėti, didėjant pacientų amžiui, tačiau padidėjimo mastas išliko individualaus kintamumo ribose. Šie pokyčiai dėl amžiaus buvo susiję su inkstų funkcijos pokyčių, išmatuotu pagal kreatinino klirensą (žr. 5.2 skyrių).

### Lytis

FLAGS tyrime nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų saugumo skirtumų tarp vyrų (N=382) ir moterų (N=139).

### Pacientai, kurių inkstų funkcija pakenkta (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius)

FLAGS tyrimo metu palyginus 218 pacientų, kuriems prieš pradėdant gydymą nustatytas lengvas inkstų funkcijos pakenkimas (kreatinino klirensas 51–80 ml/min), ir 297 pacientų, kurių inkstų funkcija prieš pradėdant gydymą buvo normali (kreatinino klirensas >80 ml/min), gydymo Teysuno ir cisplatinos deriniu saugumą, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų saugumo skirtumų tarp pacientų, kurių inkstų funkcija pakenkta nesunkiai, ir pacientų, kurių inkstų funkcija normali.

Tyrimo metu, atliktame su pacientais, kurių inkstų funkcija nepakankama, dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta visų ciklų metu visose kohortose, buvo viduriavimas (57,6 %), pykinimas (42,4 %), vėmimas (36,4 %), nuovargis (33,3 %) ir mažakraujystė (24,2 %). Šiame tyrime 7 pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, buvo gydyti 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno du kartus per parą, tuo tarpu 7 pacientai, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas, buvo gydyti Teysuno 20 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per parą. 1 cikle pacientams, kuriems buvo vidutinis ar sunkus inkstų funkcijos pakenkimas, toksinio vaisto poveikio stebėta nebuvo. Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimų dažnis, stebėtas visų ciklų metu pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos pakenkimas, atitinkamai buvo 28,6 % ir 44,4 %. Vienam pacientui sunkaus inkstų funkcijos pakenkimo kohortoje 12 ciklo pradžioje dėl nepageidaujamos reakcijos (2 laipsnio viduriavimo) 11 ciklo metu dozė buvo sumažinta iki 13,2 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą.

### Vaikų populiacija

Vien tik Teysuno arba Teysuno ir cisplatinos derinio tyrimai vaikų populiacijos pacientams nebuvo atlikti.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## 4.9 Perdozavimas

Didžiausia vienkartinė pavartota Teysuno dozė buvo 1400 mg. Šiam pacientui išsivystė leukopenija (3 laipsnio). Ūmaus perdozavimo atvejais buvo pranešta apie pykinimą, vėmimą, viduriavimą, gleivinės uždegimą, virškinimo trakto dirginimą, kraujavimą, kaulų čiulpų funkcijos slopinimą ir kvėpavimo nepakankamumą. Gydytas perdozavimo atveju turėtų apimti įprastas gydymo ir palaikomąsias medicininės intervencijas, kuriomis siekiama pašalinti susidariusias kliniškes apraiškas ir užkirsti kelią galimoms jų komplikacijoms.

Priešnuodis, kuris būtų naudingas perdozavimo atveju, nežinomas.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antineoplastiniai preparatai, antimetabolitai; ATC kodas – L01BC53.

#### Veikimo mechanizmas

Teysuno yra geriamasis fluoropirimidino grupės priešvėžinis vaistinis preparatas. Jis yra fiksuotų dozių derinys iš trijų veiklių medžiagų: tegafuro, kuris po absorbcijos paverčiamas priešvėžine medžiaga 5-FU; gimeracilo, kuris yra dihidropirimidindehidrogenazės (DPD) inhibitorius, trukdantis 5-FU ardymą organizme, ir oteracilo, kuris yra orotato fosforibosiltransferazės (OPRT) inhibitorius, mažinantis 5-FU poveikį normaliai virškinimo trakto gleivinei. Tegafuro, gimeracilo ir oteracilo derinio molinis santykis – 1:0,4:1; šis santykis leidžia išlaikyti geriausią 5-FU ekspoziciją ir jo antinavikines savybes, tuo pat metu mažinant toksiškumą, susijusį tik su 5-FU.

Tegafuras yra 5-FU provaistas, turintis gerą biologinį prieinamumą jį vartojant per burną. Pavartojus tegafuro per burną, jis *in vivo* pamažu paverčiamas 5-FU, daugiausia veikiant kepenų CYP2A6 fermentui. 5-FU suskaido kepenų fermentas DPD. 5-FU aktyvinamas ląstelėse, jį fosforilinant į aktyvų metabolitą 5-fluor-deoksiuridin-monofosfatą (FdUMP). FdUMP ir redukuotas folatas prisijungia prie timidilato sintazės, tokiu būdu sudarydami trijų sudedamųjų dalių junginį, kuris slopina DNR sintezę. Be to, 5-fluoruridin-trifosfatas (FUTP) yra inkorporuojamas į RNR ir sutrikdo RNR funkcijas.

Gimeracilas slopina 5-FU metabolizmą, sukeldamas grįžtamąjį ir selektyvųjį DPD slopinimą (DPD yra pagrindinis 5-FU metabolizuojantis fermentas), dėl to plazmoje pasiekama didesnė 5-FU koncentracija vartojant mažesnes tegafuro dozes.

Tyrimų su gyvūnais metu pastebėta, kad sugirdžius oteracilo didelę jo koncentraciją susikaupia normaliuose virškinimo trakto audiniuose, o kraujyje ir naviko audinyje šios medžiagos koncentracija būna reikšmingai mažesnė.

#### Farmakodinaminis poveikis

Atliekant tyrimą, kurio metu buvo didinama dozė, buvo lyginamas 5-FU toleravimas preparate Teysuno ir tegafuro bei gimeracilo derinyje (be oteracilo). Derinyje be oteracilo negalėjo būti pasieka didesnė negu 25 mg/m<sup>2</sup> dozė, nes vartojant tegafuro bei gimeracilo derinį, pasireiškė dozę ribojantis toksinis poveikis (3 laipsnio viduriavimas 2 pacientams ir širdies bei kvėpavimo sustojimas 1 pacientui). 5-FU farmakokinetikos rodmenys buvo panašūs, nesvarbu, ar buvo vartojamas oteracilas, ar ne.

Vidutinė 5-FU didžiausios koncentracijos plazmoje vertė ( $C_{max}$ ) ir ploto po koncentracijos ir laiko kreivė, (AUC), vertė buvo maždaug tris kartus didesnė, pradėjus vartoti Teysuno, negu vartojant vien tik tegafurą, nepaisant to, kad buvo vartojama 16 kartų mažesnė Teysuno dozė (50 mg tegafuro),

lyginant vien tik su tegafuru (800 mg) ir tai laikoma gimeracilo nulemtu DPD slopinimo poveikiu. Didžiausia uracilo koncentracija plazmoje buvo stebima praėjus 4 valandoms; į pradinį lygį ji grįždavo praėjus maždaug 48 valandoms po vaistinio preparato dozės skyrimo, kas rodo, kad gimeracilas sukelia laikiną DPD slopinimą.

Teysuno poveikio širdies repoliarizacijai tyrimas, kuriame dalyvavo progresavusiu vėžiu sergantys pacientai, pagal Tarptautinės konferencijos suderinimo klausimais (ICH) gaires atitiko neigiamo tyrimo apibrėžimą. Jokio dėsningo ryšio tarp absoliučių QTcF intervalo verčių arba pokyčio nuo pradinių verčių ir didžiausios Teysuno sudedamųjų dalių koncentracijos plazmoje, nenustatyta.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

I fazės tyrime nustatytas dabartinis režimas įvertinant grupes, kurioms buvo skiriamas Teysuno ir cisplatina 30 mg/m<sup>2</sup> ir 60 mg/m<sup>2</sup> dozėmis (dozę ribojantis toksiškumas [DLTs] buvo nuovargis ir viduriavimas bei dehidratacija); bei 25 mg/m<sup>2</sup> ir 60 mg/m<sup>2</sup>, ir 25 mg/m<sup>2</sup> ir 75 mg/m<sup>2</sup>. Nors paskutinėje paminėtoje grupėje nebuvo dozę ribojančio toksiškumo, didesnė negu 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos dozė nebuvo skiriama.

III fazės FLAGS tyrime akivaizdaus ryšio tarp 5-FU AUC kreivės, (Teysuno / cisplatinos grupė) ir 5-FU koncentracijos (5-FU / cisplatinos grupė) 1 ciklo metu bei veiksmingumo rezultatų, išreikštų bendruoju išgyvenamumu (BI) ar išgyvenamumu be ligos progresavimo (IBP), nenustatyta.

I fazės tyrimas buvo atliktas siekiant įvertinti Teysuno komponentų ir jų metabolitų FK vėžiu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija pakenkta, lyginant su tais, kurių inkstų funkcija normali. Šiame tyrime priešnavikinis aktyvumas buvo vertinamas remiantis geriausiu bendru naviko atsaku. Didžiajai pacientų daliai (70,4 %) geriausias atsakas buvo stabili liga (remiantis tyrėjo įvertinimu pagal RECIST kriterijus), 29,6 % pacientų geriausias visuotinis atsakas buvo progresuojanti liga. Toksinio vaisto poveikio pirmojo ciklo metu nustatyta nebuvo.

#### Išplitęs skrandžio vėžys

Duomenys gauti iš daugiacentrio, daugiataučio (išskyrus Aziją), atviro III fazės klinikinio tyrimo, atlikto atsitiktinės atrankos būdu (FLAGS), patvirtino, kad Teysuno ir cisplatinos derinį tinka skirti pacientams, sergantiems progresavusiu skrandžio vėžiu. Atliekant šį tyrimą 521 atsitiktinai atrinktam pacientui buvo skirtas gydymas Teysuno (vartojamu per burną po 25 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą 21 parą, paskui darant 7 parų pertrauką) ir cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup> intravenine infuzija kas 4 savaites), o 508 atsitiktinai atrinktiems pacientams buvo skirtas gydymas 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 valandų nepertraukiama infuzija į veną nuo 1 iki 5 parų, kartojama kas 4 savaites) ir cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> infuzija į veną 1 dieną, kartojama kas 4 savaites). Pacientų apibūdinimas yra pateiktas 10 lentelėje.



10 lentelė. FLAGS tyrime dalyvavusių pacientų demografinės ir pradinės charakteristikos

	Teysuno + cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> (N=521)	5-FU + cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> (N=508)
Lytis, pacientų skaičius (proc.)		
Vyrų	382 (73)	347 (68)
Moterų	139 (27)	161 (32)
Amžius metais		
Mediana (intervalas)	59 (18–83)	60 (20–85)
≥65, skaičius (proc.)	160 (31)	164 (32)
Rasė, pacientų skaičius (proc.)		
Baltieji		
Juodaodžiai arba afroamerikiečiai	447 (86)	438 (86)
Azijiečiai	5 (1,0)	7 (1,4)
Amerikos indėnai arba Aliaskos	4 (0,8)	4 (0,8)
čiabuviai	4 (0,8)	6 (1,2)
Kiti	61 (12)	53 (10)
Būklės įvertinimas pagal ECOG, skaičius (proc.)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Pirminio pažeidimo vieta, skaičius (proc.)		
Skrandis	438 (84)	417 (82)
Gastroezofaginė jungtis	82 (16)	88 (17)
Abi paminėtos	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastazavusi liga, skaičius (proc.)		
≥2 metastazių vietos	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Pagrindinė bendrojo išgyvenamumo vertinamoji baigtis, vartojant Teysuno ir cisplatinos derinį, buvo ne mažesnė, negu vartojant 5-FU su cisplatina (žr. 11 lentelę). Pirminės analizės metu nustatyta bendrojo išgyvenamumo mediana, apskaičiuota pagal visą tyrimą, buvo 18,3 mėnesio.

11 lentelė. FLAGS tyrimo metu nustatytas bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas iki ligos progresavimo

Vertinamoji baigtis Populiacija	Teysuno + cisplatina		5-FU + cisplatina		Santykinė rizika [95 proc. PI]
	Skaičius	Mediana [95 proc. PI], mėnesiai	Skaičius	Mediana [95 proc. PI], mėnesiai	
Bendrasis išgyvenamumas					
Visi pacientai, pradėję gydymą	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Visa tiriamoji grupė	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo					
Visa tiriamoji grupė	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

PI = pasitikėjimo intervalas, visa tiriamoji grupė = visi atsitiktinai atrinkti pacientai, kurie buvo gydyti, kaip paskirta (pirminės analizės populiacija)

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja pateikti Teysuno tyrimų rezultatų visuose susijusiuose skrandžio adenokarcinoma sergančios vaikų populiacijos pogrupiuose (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą pediatrijoje).

Metastazavęs kolorektalinis vėžys pakeitus gydymą ir pradėjus vartoti Teysuno, kai negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu dėl pasireiškusio plaštakų ir pėdų sindromo ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai.

Europos kohortos tyrime, į kurį įtraukti 200 pacientų, kurių gydymas 5-FU ar kapecitabinu buvo pakeistas gydymu Teysuno dėl toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, yra metastazavusių kolorektalinių vėžių sergančių pacientų pogrupis (n = 53). Šiame pogrupyje daugumai pacientų (92 %) pavyko saugiai pradėti gydymą Teysuno ir jį tęsti nepaisant vaistinių preparatų derinių, o

toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (visais atvejais 1 laipsnio) pasireiškė 8 % pacientų. Pakeitus gydymą visi 100 % pacientų galėjo užbaigti suplanuotą chemoterapiją. Be to, metastazavusių kolorektalinių vėžių sergančių pacientų bendro išgyvenamumo mediana buvo 26 mėnesiai (95 % pasikliautinis intervalas 22–31 dienos) ir 12 % 5 metų išgyvenamumo rodiklis.

Retrospektyviniame kohortos tyrime, į kurį įtraukti 47 metastazavusių kolorektalinių vėžių sergantys pacientai iš Nyderlandų kolorektalinio vėžio registro (PLCRC), kuriems pradėtas skirti S1 dėl kapecitabino sukulto plaštakų ir pėdų sindromo (n = 36) ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai (n = 10), pradėjus gydymą kapecitabinu vidutinis laikas iki ligos progresavimo po gydymo S-1 pradžios buvo 414 dienų (95 % pasikliautinis intervalas 332–568 dienos).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Teysuno ir cisplatinos derinio vienos ir kelių dozių farmakokinetika (FK) buvo įvertinta trijų tyrimų metu. Aštuoniolika papildomų FK tyrimų buvo atlikta, taikant atitinkamą monoterapijos režimą. Visi tyrimai buvo atlikti vėžiu sergantiems pacientams.

### Absorbicija

Suvartojus vieną 50 mg Teysuno dozę (išreikštą tegafuro kiekiu) žmogui (apie 30 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus, pagrįstą 1,56–2,10 m<sup>2</sup> kūno paviršiaus plotu, būdingu tipiškam pacientui, N = 14), T<sub>max</sub> mediana pagal Teysuno sudedamąsias dalis – tegafurą, gimeracilą ir oteracilą – buvo atitinkamai 0,5, 1,0 ir 2,0 valandoms, o AUC<sub>0-inf</sub> ir C<sub>max</sub> vidurkis ± standartinis nuokrypis (SN) buvo atitinkamai lygūs: tegafuro – 14595 ± 4340 ng.val. / ml ir 1762 ± 279 ng / ml, gimeracilo – 1884 ± 640 ng.val. / ml ir 452 ± 102 ng / ml, oteracilo – 556 ± 281 ng.val. / ml ir 112 ± 52 ng / ml. 5-FU T<sub>max</sub> mediana buvo 2,0 valandos, AUC<sub>0-inf</sub> ir C<sub>max</sub> vidurkis – atitinkamai 842 ± 252 ng.val./ml ir 174 ± 58 ng/ml. Tegafuro, gimeracilo, oteracilo ir 5-FU koncentraciją buvo galima kiekybiškai įvertinti praėjus 10 valandų po vaisto vartojimo. Vartojant 30 mg/m<sup>2</sup> dozes, tegafuro, gimeracilo ir oteracilo pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo vėliausiai 8 parą.

Po daugkartinio dozės vartojimo (30 mg/m<sup>2</sup>, išreikštas tegafuro kiekiu, du kartus per parą 14 parų, N = 10), tegafuro, gimeracilo ir oteracilo T<sub>max</sub> mediana buvo atitinkamai 0,8, 1,0 ir 2,0 valandos, o AUC<sub>0-inf</sub> ir C<sub>max</sub> vidurkis ± standartinis nuokrypis (SN) buvo atitinkamai lygūs: tegafuro – 19967 ± 6027 ng.val. / ml ir 2970 ± 852 ng / ml, gimeracilo – 1483 ± 527 ng.val. / ml ir 305 ± 116 ng / ml ir oteracilo – 692 ± 529 ng.val. / ml ir 122 ± 82 ng / ml. 5-FU T<sub>max</sub> mediana buvo 2,0 valandos, AUC<sub>0-12</sub> ir C<sub>max</sub> vidurkis – atitinkamai 870 ± 405 ng.val./ml ir 165 ± 62 ng/ml.

Teysuno vartojimas valgio metu lėmė apie 71 proc. sumažėjusį gimeracilo ir maždaug 25 proc. sumažėjusį oteracilo AUC<sub>0-inf</sub>, lyginant su AUC<sub>0-inf</sub> nustatytu vaistą vartojant nevalgius. Kartu vartojami protonų siurblio inhibitoriai (PSI) sumažino maisto poveikį oteracilo farmakokinetikai, tačiau šis sumažinimas nepakankamas, kad būtų galima visiškai panaikinti maisto poveikį. Pavalgius 5-FU AUC<sub>0-inf</sub> buvo 15 pro mažesnis, negu nevalgius, ir tegafuro ekspozicija maistu nebuvo paveikta (tokiu būdu įrodyta, jog maisto poveikio nėra).

Vartojant Teysuno (50 mg dozė, išreikšta tegafuro kiekiu) 5-FU vidutinis AUC<sub>0-inf</sub> ir C<sub>max</sub> buvo maždaug 3 kartus didesni, negu vartojant vien tik tegafurą (800 mg), o 5-FU metabolito α-fluor-β-alanino (FBAL) AUC<sub>0-inf</sub> ir C<sub>max</sub> vertės vartojant Teysuno buvo maždaug 15–22 kartus mažesnės, negu vartojant tegafurą.

Teysuno sudedamoji dalis oteracilas neveikia 5-FU, tegafuro, gimeracilo, FBAL ar uracilo farmakokinetikos rodmenų. Sudedamoji dalis gimeracilas neveikia tegafuro farmakokinetikos rodmenų.

### Pasiskirstymas

Oteracilas, gimeracilas, 5-FU ir tegafuras yra prisijungę prie baltymo atitinkamai 8,4 proc., 32,2 proc., 18,4 proc. ir 52,3 proc. Prisijungimas prie baltymo žmogaus serume nepriklausė nuo oteracilo,

gimeracilo ir 5-FU koncentracijos 0,1–1,0 µg/ml intervale bei tegafuro koncentracijos 1,2–11,8 µg/ml intervale.

Nėra klinikinių duomenų apie žymėtų radioaktyvių Teysuno sudedamųjų dalių paskirstymą. Nors nėra duomenų apie Teysuno intraveninį vartojimą žmonėms, jo pasiskirstymo tūris galėtų būti apytikriai apskaičiuotas pagal tariamąjį pasiskirstymo tūrį ir išsiskyrimo su šlapimu duomenimis – tegafurui, gimeracilui ir oteracilui jis būtų atitinkamai 16 l/m<sup>2</sup>, 17 l/m<sup>2</sup> ir 23 l/m<sup>2</sup>.

### Biotransformacija

Pagrindinis tegafuro metabolizmo būdas – jo pavertimas 5-FU kepenyse, dalyvaujant CYP2A6, kadangi gimeracilas žmogaus kepenų homogenate (S9 frakcija) su adozino 3'-fosfato 5'-fosfosulfato ličio druska (PAPS; kuri yra sulfotransferazės kofaktorius) arba nikotinamidadeninukleotido fosfatu (NADPH) buvo stabilus. Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, dalį oteracilo skrandžio sultys nefermentiniu būdu suskaido į 5-azauracilą (5-AZU), kuris po to virškinimo trakte paverčiamas cianurine rūgštimi (CR). 5-AZU ir CR neslopina OPRT fermentinio aktyvumo. Dėl mažo skvarbumo kepenyse suskaitomas tik nedidelis oteracilo kiekis.

*In vitro* analizė naudojant žmogaus kepenų mikrosomas parodė, kad nei tegafuras, nei gimeracilas, nei oteracilas neslopina tirtųjų citochromo P450 izofermentų (t. y. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4) aktyvumo .

*In vitro* analizė naudojant pirmines žmogaus hepatocitų kultūras, parodė, kad tegafuras (0,7–70 µM), gimeracilas (0,2–25 µM) ir oteracilas (0,04–4 µM) daro mažą arba nedaro jokio indukcinio poveikio CYP1A2, CYP2B6 arba CYP3A4 / 5 metaboliniam aktyvumui.

Pasinaudojant uracilo koncentracija plazmoje DPD aktyvumui įvertinti klinikiniuose tyrimuose suvartojus vieną 800 mg tegafuro dozę reikšmingų uracilo koncentracijos pokyčių plazmoje nenustatyta, o suvartojus vieną 50 mg Teysuno (atspindinčio DPD slopinimą gimeracilu) dozę, uracilo koncentracija plazmoje pastebimai padidėjo. Po vienkartinės Teysuno dozės (50 mg) pavartojimo ar po daugkartinės dozės (30 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą) vartojimo didžiausia uracilo koncentracija, atspindinti DPD slopinimą, buvo nustatyta po dozės suvartojimo praėjus maždaug 4 valandoms. Ir vienkartinės, ir kartotinais vartojamos dozės sukeltas slopinimas buvo panašus. Pradinės uracilo koncentracijos plazmoje nusistovėjimas praėjus maždaug 48 valandoms po vaisto suvartojimo rodo, kad gimeracilo sukeltas DPD slopinimas yra laikinas.

### Eliminacija

Žmogui tariamasis galutinis 5-FU s pusinės eliminacijos periodas (T<sub>1/2</sub>), nustatytas vartojant Teysuno (kuriame yra 5-FU provaistas tegafuras), buvo ilgesnis (maždaug 1,6–1,9 val.), negu paskelbtas anksčiau, nustatytas į veną leidžiant 5-FU (10–20 minučių). Suvartojus vieną dozę Teysuno, tegafuro T<sub>1/2</sub> vertės pateko į 6,7–11,3 val. intervalą, gimeracilo – į 3,1–4,1 val. intervalą, o oteracilo – į 1,8–9,5 val. intervalą.

Suvartojus vieną Teysuno dozę, apie 3,8–4,2 proc. tegafuro, 65–72 proc. gimeracilo ir 3,5–3,9 proc. oteracilo suvartoto kiekio buvo pašalinta su šlapimu nepakitusia forma. Tiriant metabolitus, 9,5–9,7 proc. suvartoto tegafuro išsiskyrė su šlapimu kaip 5-FU ir maždaug 70–77 proc. – kaip FBAL, taigi, iš viso tai sudarė maždaug 83–91 proc. Teysuno dozės (tegafuras + 5-FU + FBAL). Jokios gimeracilo įtakos tegafuro, FBAL, ir 5-FU inkstų klirensui pavartojus Teysuno, palyginti su jų inkstų klirensu pavartojus vien tik tegafuro, nenustatyta,.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Japonijoje atliktame I fazės tyrime, kuriame dalyvavo 5 grupės, vartojančios skirtingas dozes (dozių intervalas nuo 25 iki 200 mg /kūno svorio), tegafuro, gimeracilo ir oteracilo ekspozicija didėjo proporcingai dozei. Tačiau 5-FU ekspozicija buvo linkusi didėti greičiau, negu proporcingai tegafuro dozės didėjimui.

## Farmakokinetika tam tikrų grupių pacientams

Atliekant Teysuno sudedamųjų dalių ir metabolitų populiacinės FK analizę, buvo įvertinta 315 tiriamųjų pacientų įvairių veiksnių, įskaitant lytį, amžių, mitybą, etninę priklausomybę (baltaodžiai arba Azijos gyventojai), inkstų ir kepenų funkciją, įtaka. Inkstų funkcija, kurią atspindi kreatinino klirensas, buvo pagrindinis veiksnys, lemiantis gimeracilo ir 5-FU ekspoziciją. Susilpnėjus inkstų funkcijai, didėjo 5-FU pusiausvyrinė ekspozicija. Analizė taip pat atskleidė, kad Teysuno farmakokinetikos kitimo tendencijos, stebėtos didėjant pacientų amžiui, buvo susijusios su inkstų funkcijos pokyčiu, kurį galima išmatuoti kreatinino klirensu.

### Inkstų pakenkimas

Teysuno monoterapijos I fazės tyrimo metu buvo tiriama Teysuno sudedamųjų dalių ir metabolitų farmakokinetika pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir kurių inkstų funkcija pakenkta. Pacientų kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos pakenkimas (kreatinino klirensas 51–80 ml/min), vartojusių tokią pat monoterapijos dozę, t. y., 30 mg/m<sup>2</sup> vaistinio preparato du kartus per parą (didžiausia leistinamonoterapijos dozė), kaip ir pacientai, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min), 5-FU AUC<sub>0-inf</sub> vidurkis buvo didesnis, lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos pakenkimas (kreatinino klirensas 30–50 ml/min), du kartus per parą gavusių sumažintą vaisto dozę (20 mg/m<sup>2</sup>), 5-FU AUC<sub>0-inf</sub>, reikšmingai nepadidėjo, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. 5-FU ekspozicijos padidėjimas, šiame tyrime nustatytas pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos pakenkimas, kartu su populiacinės farmakokinetikos analizės modeliavimo rezultatais atskleidė, kad 25 mg/m<sup>2</sup> Teysuno dozė, du kartus per parą skiriama pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos pakenkimas, gali lemti 5-FU koncentraciją plazmoje panašią į tą, kuri būna normalios inkstų funkcijos pacientams, kuriems du kartus per parą taikoma monoterapija 30 mg/m<sup>2</sup> doze, taip pat tokiems, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos pakenkimas ir kurie vartoja du kartus per parą 20 mg/m<sup>2</sup> dozę.

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas (kreatinino klirensas <30 ml/min), grupėje sumažinus Teysuno dozę iki 20 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą, vienos dozės AUC<sub>0-inf</sub> ir kartotinių dozių AUC<sub>0-τ</sub> 5-FU reikšmės buvo apytikriai 2 kartus didesnės pacientų, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas, grupėje, lyginant su tų pacientų, kurių inkstų funkcija normali ir gydomų 30 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, grupe. Todėl tikėtina, kad 5-FU paros ekspozicija šiose grupėse yra panaši, kai paros ekspozicija pacientų, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas, grupėje yra paremta Teysuno skyrimu vieną kartą per parą, o 5-FU paros ekspozicija pacientams, kuriems yra normali inkstų funkcija, paremta Teysuno skyrimu du kartus per parą. Tačiau reiktų pastebėti, kad 5-FU ekspozicija gali būti kintama ir netikėtai didesnė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas dėl šiems pacientams pasireiškiančių inkstų funkcijos pokyčių poveikio.

### Kepenų pakenkimas

Nebuvo jokių reikšmingų 5-FU, tegafuro, gimeracilo arba oteracilo AUC skirtumų pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų pakenkimas, suvartojus vienartinę ar kartotines du kartus per parą skiriamo 30 mg/m<sup>2</sup> Teysuno dozes, palyginti su tais pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Suvartojus vieną dozę, pacientų, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas, grupėje buvo nustatytas statiškai reikšmingas 5-FU ir gimeracilo C<sub>max</sub> sumažėjimas, palyginti su tais pacientais, kurių kepenų funkcija normali, tačiau šis skirtumas nepastebėtas vaistinių preparatų vartojant kartotinėmis dozėmis.

### Etniniai skirtumai

I fazės tyrime buvo nagrinėjama Teysuno, vartojamo monoterapijai, farmakokinetika azijiečių (kinų / malajiečių) ir baltaodžių (JAV) pacientų organizme. Tegafuro AUC<sub>0-12</sub> buvo didesnis ir T<sub>1/2</sub> – ilgesnis Azijos pacientų grupėje, lyginant su baltaodžių grupe, – tai atitinka mažesnę Azijos pacientų CYP2A6 aktyvumą. Gimeracilo ir uracilo AUC<sub>0-12</sub> vertės tarp šių dviejų grupių buvo palyginamos, tai rodo, kad

DPD slopinimas azijiečių ir baltaodžių pacientų grupėse yra panašus. 5-FU ekspozicija abejose grupėse statistikai reikšmingai nesiskyrė. Oteracilo AUC<sub>0-12</sub> azijiečių pacientų grupėje sudarė maždaug pusę atitinkamos vertės baltaodžių grupėje, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas dėl didelio individualaus kintamumo.

Japonijos pacientų tyrimai atskleidė CYP2A6\*4 polimorfizmo poveikį Teysuno farmakokinetikai. Nors CYP2A6 variantai yra susiję su tegafuro farmakokinetikos kintamumu, gimeracilo AUC, kuriam turi įtakos inkstų funkcija, yra lemiamas 5-FU farmakokinetikos kintamumo veiksnys. Atliekant III-fazės (FLAGS) tyrimą nustatyta, kad tegafuro AUC buvo reikšmingai didesnis pacientams, kuriems yra CYP2A6\*4 alelės, tačiau reikšmingo 5-FU AUC ir nepageidaujamų reakcijų skirtumo nenustatyta. Todėl negalima teigti, kad CYP2A6 polimorfizmo skirtumai tarp Azijos ir Vakarų populiacijų, yra lemiamas MTD skirtumų tarp populiacijų veiksnys. Tačiau turimi riboti duomenys apie Japonijos CYP2A6\*4/\*4 genotipo pacientus, kurie buvo gydyti Teysuno, šioje subpopuliacijoje parodė reikšmingą 5-FU koncentracijos sumažėjimą. Šiai subpopuliacijai negalima teikti patarimų dėl vaistinio preparato dozės. CYP2A6\*4 alelis baltaodžių populiacijoje yra nedažnas.

### Vaikų populiacija

Teysuno farmakokinetikos tyrimai vaikų populiacijos pacientams neatlikti.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kartotinės dozės toksiškumo tyrimai su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atskleidė pokyčius, paprastai susijusius su priešvėžinių vaistinių preparatų vartojimu, – šie vaistiniai preparatai sukelia citotoksinį poveikį greitai besidalijančių ląstelių populiacijoms, o tai sukelia, pavyzdžiui, anemiją, imuninės sistemos ir virškinimo sistemos funkcijos susilpnėjimą, spermatogenezės sutrikimą ir patinų bei patelių lytinių organų atrofiją.

Gydymas Teysuno darė poveikį žiurkių odai (sukėlė letenų ir uodegos keratozę) ir šunų odai (sukėlė odos nušašimą ir erozijas). Be to, buvo nustatyta padidėjusi odos pigmentacija ir ragenos drumstumas šunims bei katarakta žiurkėms, gavusioms kartotines vaistinio preparato dozes. Šie pokyčiai buvo laikini.

Neatrodė, kad Teysuno turėjo įtakos žiurkių patinų ar patelių vaisingumui, tačiau vaistinio preparato vartojimas bet kuriuo metu po apvaisinimo lėmė žiurkių ir triušių vaisiaus išorinius, vidaus organų ir skeleto apsigimimus. Todėl yra didelė rizika, kad vartojant vaistinį preparatą klinikinėmis dozėmis, pasireikš toksinis poveikis – visų pirma dėl tegafuro (5-FU) poveikio ir, kiek mažiau, dėl oteracilo poveikio.

Teysuno nesukėlė kancerogeninio poveikio nei žiurkėms, nei pelėms. Ames tyrimu Teysuno mutageniškumo neaptikta. Teysuno buvo klastogeniškas *in vitro* atliktame tyrime naudojant kininio žiurkėno plaučių ląsteles ir silpnai klastogeniškas *in vivo* tyrime pelės kaulų čiulpuose.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas

#### Kapsulės apvalkalas

Želatina

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Titano dioksidas (E171)

Natrio laurilsulfatas

Talkas

Spausdinimo rašalas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Indigokarminas (E 132)

Karnaubo vaškas

Balintas šelakas

Glicerolio monooleatas

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PCTFE/PVC/Al nepermatomose lizdinėse plokštelėse yra 14 kapsulių. Kiekvienoje pakuotėje yra 42 kapsulės, 84 kapsulės arba 126 kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Baigus tvarkyti kapsules, reikia nusiplauti rankas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2011 kovo 14 d.

Paskutinio perregistravimo data 2015 lapkričio 19 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg tegafuro (*tegafurum*), 5,8 mg gimeracilo (*gimeracilum*) ir 15,8 mg oteracilo (*oteracilum*) (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 93,6 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

Kapsulė turi matinį baltą korpusą ir matinį baltą dangtelį su pilku įspaudu „TC442“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Teysuno skirtas suaugusiųjų:

- išplitusio skrandžio vėžio gydymui derinant su cisplatina (žr. 5.1 skyrių);
- kaip monoterapija arba derinant su oksaliplatina ar irinotekanu kartu su bevacizumabu arba be jo metastazavusio kolorektalinio vėžio sergančių pacientų, kuriems negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu dėl adjuvantinio gydymo metu ar navikui metastazavus pasireiškusio plaštakų ir pėdų sindromo ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Teysuno turi skirti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis vėžiu sergančių pacientų gydymo antineoplastiniais preparatais patirties.

Pacientai turi būti aprūpinti ambulatoriniams ligoniams skirtais receptais vaistiniams preparatams nuo vėmimo ir viduriavimo.

Paciento KPP turi būti perskaičiuotas ir atitinkamai pakoreguota Teysuno dozė, jeigu paciento svoris padidėja arba sumažėja  $\geq 10$  proc. nuo naudoto ankstesniam KPP skaičiavimui ir šis pokytis yra tikrai nesusijęs su skysčio susilaikymu

#### Dozavimas

##### *Išplitęs skrandžio vėžys derinant su cisplatina*

Rekomenduojama įprasta Teysuno dozė vartojant derinyje su cisplatina yra 25 mg/m<sup>2</sup> (išreikšta tegafuro kiekiu) du kartus per parą, ryte ir vakare, 21 parą iš eilės ir po to darant 7 parų pertrauką (1 gydymo ciklas). Šis gydymo ciklas kartojamas kas 4 savaitės.

Įprastos ir sumažintos Teysuno ir cisplatinos dozės ir Teysuno vartojamo derinyje su cisplatina dozių skaičiavimai pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) yra pateikti atitinkamai 1 ir 2 lentelėse.

Šiam režimui rekomenduojama cisplatinos dozė yra 75 mg/m<sup>2</sup> leidžiant intraveninę infuziją kartą per 4 savaites. Cisplatinos vartojimą reikia nutraukti po 6 ciklų tęsiant gydymą Teysuno. Jeigu cisplatinos



vartojimas nutraukiamas nepraėjus 6 ciklams, gydymą vienu Teysuno galima vėl pradėti, jeigu yra tenkinami kriterijai jam atnaujinti.

Pacientus, gydomus Teysuno derinyje su cisplatina, reikia atidžiai stebėti ir dažnai atlikti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematologinius, kepenų funkcijos, inkstų funkcijos ir elektrolitų kiekio serume tyrimus. Gydymą reikia nutraukti, jeigu stebimas ligos progresavimas arba netoleruotinas toksiškumas.

Apie hiperhidrataciją prieš gydymą skaitykite cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

### Teysuno dozės išplitusiu skrandžio vėžiu sergantiems pacientams

1 lentelė. Teysuno ir (arba) cisplatinos įprasta dozė ir leistina sumažinta dozė išplitusiu skrandžio vėžiu sergantiems pacientams

Vaistinis preparatas	Įprasta dozė (mg/m <sup>2</sup> )		1 sumažinta dozė (mg/m <sup>2</sup> )		2 sumažinta dozė (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
ir (arba)					
Cisplatina	75	→	60	→	45

<sup>a</sup> Išreikšta tegafuro kiekiu.

### Teysuno dozės skaičiavimai išplitusiu skrandžio vėžiu sergantiems pacientams

2 lentelė. Įprastos ir sumažintos dozės skaičiavimai išplitusiu skrandžio vėžiu sergantiems pacientams atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (m<sup>2</sup>)

Teysuno dozė	Kiekviena dozė, mg (kiekvienas dozavimas) <sup>a</sup>	Bendra paros dozė, mg <sup>a</sup>	Kiekvienos dozės kapsulių skaičius (2 dozės/per parą)	
			15 mg kapsulė <sup>a</sup> (ruda / balta)	20 mg kapsulė <sup>a</sup> (balta)
<b>Įprasta dozė<sup>a</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>				
KPP ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
KPP = 2,10–2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
KPP = 1,90–2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
KPP = 1,70–1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
KPP = 1,50–1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
KPP = 1,30–1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
KPP ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Pirmasis dozės mažinimas<sup>a</sup>: iki 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
KPP ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
KPP = 1,88–2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
KPP = 1,63–1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
KPP = 1,30–1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
KPP ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
<b>Antrasis dozės mažinimas<sup>a</sup>: iki 15 mg/m<sup>2</sup></b>				
KPP ≥ 2,17 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
KPP = 1,67–2,16 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
KPP = 1,30–,66 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
KPP ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	15	30	1	0

KPP skaičiuokite iki 2 skaičių po kablelio.  
<sup>a</sup> Išreikšta tegafuro kiekiu.

*Metastazavęs kolorektalinis vėžys, monoterapijai arba derinant su oksaliplatinu arba irinotekanu, kartu su bevacizumabu arba be jo, pacientams, kuriems negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu dėl pasireiškusių plaštakų ir pėdų sindromo ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai*

Gydant metastazavusį kolorektalinį vėžį monoterapija rekomenduojama dozė yra 30 mg/m<sup>2</sup> du kartus per 1–14 dienų su vienos savaitės pertrauka (± bevacizumabo 7,5 mg/kg 1-ąją dieną). Gydant deriniu (kartu su oksaliplatinu ar irinotekanu), rekomenduojama 25 mg/m<sup>2</sup> du kartus per 1–14 dienų su tolimesne vienos savaitės pertrauka.

Teysuno dozės gydant metastazavusį kolorektalinį vėžį

3a lentelė: Standartinės metastazavusio kolorektalinio vėžio monoterapijai skiriamos Teysuno dozės ir leidžiamas dozės mažinimas

<u>Vaistinis preparatas</u>	<u>Standartinė dozė (mg/m<sup>2</sup>)</u>		<u>1-asis dozės mažinimas (mg/m<sup>2</sup>)</u>		<u>2-asis dozės mažinimas (mg/m<sup>2</sup>)</u>
<u>Teysuno</u>	<u>30<sup>a</sup></u>	<u>→</u>	<u>25<sup>a</sup></u>	<u>→</u>	<u>20<sup>a</sup></u>
<u>a Išreikšta tegafuro kiekiu.</u>					

3b lentelė: standartinės Teysuno dozės metastazavusio kolorektalinio vėžio gydymui vaistinių preparatų deriniu ir leidžiamas dozės mažinimas

<u>Vaistinis preparatas</u>	<u>Standartinė dozė (mg/m<sup>2</sup>)</u>		<u>1-asis dozės mažinimas (mg/m<sup>2</sup>)</u>
<u>Teysuno</u>	<u>25<sup>a</sup></u>	<u>→</u>	<u>20<sup>a,e</sup></u>
<u>And/or</u>			
<u>Oksaliplatin</u> <u>a<sup>b,c,d</sup></u>	<u>130</u>	<u>→</u>	<u>100<sup>e</sup></u>
<u>Irinotekanas</u> <u>c,d</u>	<u>150–225<sup>f</sup></u>	<u>→</u>	<u>g</u>
<u>a Išreikšta tegafuro kiekiu.</u>			
<u>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.</u>			
<u>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.</u>			
<u>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.</u>			
<u>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.</u>			
<u>f Kadangi geriausia irinotekano dozė nežinoma ir jis vartojamas derinant su Teysuno 150-225 mg/m<sup>2</sup> nustatytos dozės ribose, geriausi rezultatai gauti irinotekaną skiriant 180-200 mg/m<sup>2</sup> nustatytos dozės ribose.</u>			
<u>g Rekomendacijų nėra, dozės mažinimas priklausys nuo pirminės dozės</u>			

Teysuno dozės skaičiavimas gydant metastazavusį kolorektalinį vėžį

4 lentelė: Standartinės ir sumažintos dozės apskaičiavimas atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (m<sup>2</sup>) gydant metastazavusį kolorektalinį vėžį

<u>Teysuno dozė</u>	<u>Kiekviena dozė, mg (kiekviena dozė)<sup>a</sup></u>	<u>Bendra paros dozė, mg<sup>a</sup></u>	<u>Kiekviena dozė sudarančių kapsulių kiekis (2 dozės/dienai)</u>	
			<u>15 mg kapsulė<sup>a</sup> (ruda/balta)</u>	<u>20 mg kapsulė<sup>a</sup> (balta)</u>
<b><u>Standartinė<sup>a</sup> dozė: 30 mg/m<sup>2</sup></u></b>				
<u>KPP ≥ 2,30 m<sup>2</sup></u>	<u>70</u>	<u>140</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
<u>KPP = 2,10–2,29 m<sup>2</sup></u>	<u>65</u>	<u>130</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
<u>KPP = 1,90–2,09 m<sup>2</sup></u>	<u>60</u>	<u>120</u>	<u>0</u>	<u>3</u>
<u>KPP = 1,70–1,89 m<sup>2</sup></u>	<u>55</u>	<u>110</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
<u>KPP = 1,50–1,69 m<sup>2</sup></u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
<u>KPP = 1,30–1,49 m<sup>2</sup></u>	<u>40</u>	<u>80</u>	<u>0</u>	<u>2</u>
<u>KPP ≤ 1,29 m<sup>2</sup></u>	<u>35</u>	<u>70</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
<b><u>1-asis dozės mažinimas<sup>a</sup>: iki 25 mg/m<sup>2</sup><sup>#</sup></u></b>				
<u>KPP ≥ 2,30 m<sup>2</sup></u>	<u>60</u>	<u>120</u>	<u>0</u>	<u>3</u>
<u>KPP = 2,10–2,29 m<sup>2</sup></u>	<u>55</u>	<u>110</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
<u>KPP = 1,90–2,09 m<sup>2</sup></u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
<u>KPP = 1,70–1,89 m<sup>2</sup></u>	<u>45</u>	<u>90</u>	<u>3</u>	<u>0</u>
<u>KPP = 1,50–1,69 m<sup>2</sup></u>	<u>40</u>	<u>80</u>	<u>0</u>	<u>2</u>
<u>KPP = 1,30–1,49 m<sup>2</sup></u>	<u>35</u>	<u>70</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
<u>KPP ≤ 1,29 m<sup>2</sup></u>	<u>30</u>	<u>60</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<b><u>2-asis dozės mažinimas<sup>a</sup>: iki 20 mg/m<sup>2</sup></u></b>				
<u>KPP &gt; 2,13 m<sup>2</sup></u>	<u>45</u>	<u>90</u>	<u>3</u>	<u>0</u>
<u>KPP = 1,88–2,12 m<sup>2</sup></u>	<u>40</u>	<u>80</u>	<u>0</u>	<u>2</u>
<u>KPP = 1,63–1,87 m<sup>2</sup></u>	<u>35</u>	<u>70</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
<u>KPP = 1,30–1,62 m<sup>2</sup></u>	<u>30</u>	<u>60</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>KPP ≤ 1,29 m<sup>2</sup></u>	<u>20</u>	<u>40</u>	<u>0</u>	<u>1</u>
<u>KPP reikia apskaičiuoti dviejų dešimtujų po kabelio tikslumu.</u>				
<sup>a</sup> <u>Išreikšta tegafuro kiekiu.</u>				
<u>Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93</u>				
<sup>#</sup> <u>25 mg/m<sup>2</sup> yra standartinė dozė gydymui skiriant derinį su oksaliplatina ar irinotekanu.</u>				

Koregavimas gydymo metu

Bendra informacija

Toksiškumas dėl Teysuno vartojimo turi būti kontroliuojamas simptominiu gydymu ir (arba) gydymo nutraukimu ar dozės mažinimu. Teysuno vartojantys pacientai turi būti informuoti apie riziką ir instrukuoti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu pasireiškia vidutinis arba sunkus toksiškumas.

Dėl toksiškumo praleistų dozių nereikia vėl gerti ir, jeigu pacientas išvemė išgertą dozę, šios dozės

kartoti nereikia.

Sumažinus Teysuno dozę, jos vėl didinti negalima.

#### *Teysuno dozės keitimo kriterijai*

Dozės keitimai dėl toksiškumo turi būti atliekami pagal 1, 3, 5, 6 ir 7 lenteles. Pasireiškus toksiniam poveikiui, kiekvieno vaistinio preparato dozę galima mažinti ne daugiau nei du kartus iš eilės, gydant nuo išplitusio skrandžio vėžio – kaip nurodyta 1 lentelėje, o gydant metastazavusį kolorektalinį vėžį – kaip nurodyta 3 lentelėje. Kiekvienu dozės mažinimo atveju dozė sumažinama maždaug 20–25 proc.

Išsamią informaciją apie tai, kiek Teysuno kapsulių reikia vartoti kiekvienam dozės lygiui gydant išplitusį skrandžio vėžį, žr. 2 lentelėje.

Išsamią informaciją apie tai, kiek Teysuno kapsulių reikia vartoti kiekvienam dozės lygiui gydant metastazavusį kolorektalinį vėžį, žr. 4 lentelėje. Gydomo Teysuno atnaujinimo kriterijai yra pateikti 8 lentelėje.

Teysuno dozės keitimus dėl toksiškumo, kai preparatas vartojamas derinyje su cisplatina, galima atlikti dviem būdais.

#### 4 savaitių gydymo ciklo metu

Teysuno reikia vartoti tik kiekvieno ciklo 1–21 parą, t. y. ciklo 22–28 parą preparato negalima vartoti. Ciklo metu praleistos gydymo paros, kai vaistinio preparato nebuvo vartojama dėl toksiškumo, turi būti nekeičiamos.

Gydymo ciklo metu reikia koreguoti kiekvieno atskiro vaistinio preparato, kuris manoma yra toksiškumo priežastis (jeigu galima atskirti), dozę. Jeigu manoma, kad abu vaistiniai preparatai sukelia toksiškumą arba jų poveikio negalima atskirti, tada reikia mažinti abiejų preparatų dozę pagal rekomenduojamą dozės mažinimo grafiką.

#### Pradedant vėlesnius gydymo ciklus

Jeigu reikalingas gydymo Teysuno arba cisplatina atidėjimas, tada abiejų vaistinių preparatų vartojimas turi būti atidėtas, kol bus įvykdyti reikalavimai, kad būtų galima tęsti abiejų preparatų vartojimą, nebent vieno iš preparatų vartojimas nebuvo nutrauktas visam laikui.

*Teysuno dozės keitimai dėl bendrų nepageidaujamų reakcijų, išskyrus toksinį poveikį kraujodarai ir inkstams*

5 lentelė. Teysuno dozės mažinimo grafikas dėl su gydymu susijusio toksiškumo, išskyrus toksinį poveikį kraujodarai ir inkstams

<b>Toksiškumo klasės<sup>a</sup></b>	<b>Teysuno dozės pakeitimai per 21 paros gydymo ciklą</b>	<b>Teysuno dozės koregavimas kitai dozei / kitam ciklui</b>
<b>1 klasė</b>		
Bet koks įvykis	Išlaikykite tą patį dozės lygį	Nereikalingas
<b>2<sup>b,c</sup> klasė</b>		
Bet koks įvykis	Laikinais nutraukite gydymą iki 0 arba 1 klasės	Nereikalingas
<b>3 arba aukštesnė klasė</b>		
Pirmas įvykis	Laikinais nutraukite gydymą iki 0 arba 1 klasės	Sumažinkite 1 dozės lygiu nuo ankstesnio lygio
Antras įvykis	Laikinais nutraukite gydymą iki 0 arba 1 klasės	Sumažinkite 1 dozės lygiu nuo ankstesnio lygio
Trečias įvykis	Nutraukite gydymą	Nutraukite gydymą
<sup>a</sup> Pagal JAV Nacionalinio vėžio instituto Vėžio terapijos vertinimo programos bendrus nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE</i> ), 3.0 versija. <sup>b</sup> 2 klasės pykinimui ir (arba) vėmimui gydymas vaistais nuo vėmimo turi būti optimizuotas prieš laikinai sustabdant Teysuno vartojimą. <sup>c</sup> Gydančiojo gydytojo nuožiūra pacientai gali tęsti gydymą nemažinant dozės arba jo nenutraukiant, dėl nepageidaujamų reakcijų (nepriklausomai nuo laipsnio), nes manoma, kad jos vargu ar taps sunkios, arba keliančios pavojų gyvybei (pvz., alopecija, lytinės funkcijos pokyčiai ir sausa oda).		

*Dozės keitimas dėl toksinio poveikio inkstams*

Kiekvieno ciklo metu prieš pradėdant gydymą 1 dieną turi būti nustatytas kreatinino klirensas.

6 lentelė. Teysuno ir cisplatinos dozės keitimas pagal kreatinino klirensą vertes gydymo ciklo pradžioje

<b>Kreatinino klirensas</b>	<b>Teysuno dozės keitimas gydymo ciklo pradžioje</b>	<b>Cisplatinos dozės keitimas gydymo ciklo pradžioje</b>
≥50 ml/min	Dozė nekeičiama	Dozė nekeičiama
30–49 ml/min	Pradėkite gydymą vienu lygmeniu mažesne doze	Pradėkite gydymą cisplatina 50 proc. sumažinę ankstesnio ciklo dozę
<30 ml/min <sup>a</sup>	Laikinais sustabdykite gydymą, kol bus įvykdytas gydymo tęsimo kriterijus (≥30 ml/min) ir tada pradėkite gydymą vienu lygmeniu mažesne doze	Laikinais sustabdykite gydymą cisplatina, kol bus įvykdytas gydymo tęsimo kriterijus (≥30 ml/min), ir tada pradėkite gydymą 50 proc. sumažinę ankstesnio ciklo dozę
<sup>a</sup> Pacientų, kurių kreatinino klirensas <30 ml/min gydyti nerekomenduojama, nebent Teysuno gydymo nauda aiškiai persvertų keliamą riziką. Rekomendacijas žiūrėkite „ <i>Dozės keitimas tam tikrų grupių pacientams / Inkstų pakenkimas</i> “.		

### Dozės keitimas dėl toksinio poveikio kraujodarai

7 lentelė. Toksinis poveikis kraujodarai, dėl kurio reikia laikinai sustabdyti gydymą Teysuno

Vienetai	Neutrofilai	Trombocitai	Hemoglobinas	Teysuno dozės keitimas
TV	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Laikina sustabdykite gydymą, kol bus įvykdytas gydymo tęsimo kriterijus (žr. 8 lentelę) ir tada pradėkite gydymą vienu lygmeniu mažesne doze

### Gydymo Teysuno tęsimo kriterijai

8 lentelė. Minimalūs kriterijai tęsti gydymą Teysuno po jo sustabdymo dėl toksiškumo

Ne hematologinis	Hematologinis
Pradinis arba 1 klasės	Trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$
Apskaičiuotas kreatinino klirensas $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Neutrofilai $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobinas $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
Kreatinino klirensas turi būti skaičiuojamas kiekvieno ciklo pradžioje, prieš pradėdant gydymą Teysuno 1 dieną.	
<sup>a</sup> Pacientų, kurių kreatinino klirensas $<30 \text{ ml/min}$ , gydyti nerekomenduojama, nebent Teysuno gydymo nauda aiškiai persvertų keliamą riziką. Rekomendacijas žiūrėkite „Dozės keitimas tam tikrų grupių pacientams / Inkstų pakenkimas“.	

### Dozės keitimas tam tikrų grupių pacientams

#### Sutrikusi inkstų funkcija

- Nedidelis inkstų pakenkimas (kreatinino klirensas 51–80 ml/min)

Pacientams, kuriems yra nedidelis inkstų pakenkimas, įprastos dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

- Vidutinio sunkumo inkstų pakenkimas (kreatinino klirensas 30–50 ml/min)

Rekomenduojama įprasta dozė pacientams, kurių inkstai pakenkti vidutiniškai, yra 20 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą (išreikšta tegafuro kiekiu) (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

- Sunkus inkstų pakenkimas (kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min)

Nors panašios paros 5-FU ekspozicijos tikimasi pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos pakenkimas, skiriant 20 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą dozę, lyginant su 30 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą dozė pacientams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi (žr. 5.2 skyrių), Teysuno skirti nerekomenduojama dėl potencialiai didesnio nepageidaujimų kraujo ir limfinės sistemos sutrikimų dažnio, nebent nauda aiškiai persvertų keliamą riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Duomenų apie Teysuno skyrimą pacientams, kuriems yra terminalinis inkstų pakenkimas ir kuriems reikalinga dializė, nėra (žr. 4.3 skyrių).

### *Senyvi pacientai*

Abiem indikacijoms, 70 metų arba vyresniems pacientams rekomenduojama įprastos dozės nekoreguoti (žr. 4.8 skyrių).

Senyviems, labiau pažeidžiamiems metastazavusių kolorektaliniu vėžiu sergantiems pacientams, kuriems negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu dėl pasireiškusio plaštakų ir pėdų sindromo (PPS) ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, rekomenduojama dozė yra 20 mg/m<sup>2</sup> (išreikšta tegafuro kiekiu), du kartus per parą, ryte ir vakare, 14 dienų iš eilės su po to sekancia 7 dienų pertrauka, derinant su mažesne oksaliplatinos doze (100 mg/m<sup>2</sup> 1-ąją 3 savaitių ciklo dieną).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kurių kepenys pakenktos, abiem indikacijoms rekomenduojama įprastos dozės nekoreguoti (žr. 5.2 skyrių).

### *Etniškumas*

Azijiečių kilmės pacientams abiem indikacijoms rekomenduojama įprastos dozės nekoreguoti (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Teysuno saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Duomenų nėra. Todėl Teysuno draudžiama vartoti vaikams arba paaugliams iki 18 metų amžiaus.

### *Vartojimo metodas*

Kapsules reikia vartoti per burną užsigeriant vandeniu ne mažiau kaip 1 valanda prieš arba 1 valanda po valgio (žr. 5.2 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms (tegafurui, gimeracilui ir oteracilui) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkios ir netikėtos reakcijos į ankstesnį gydymą fluoropirimidiniais.
- Žinomas dihidropirimidino visiškas dehidrogenazės (DPD) trūkumas (žr. 4.4 skyrių).
- Nėštumas ir žindymas.
- Sunkus kaulų čiulpų slopinimas (sunki leukopenija, neutropenija ar trombocitopenija; žr. 4.2 skyrių, 5 lentelę).
- Pacientai, kuriems yra terminalinis inkstų pakenkimas ir kuriems reikia dializės.
- Kitų fluoropirimidinų vartojimas kartu su Teysuno.
- Neseniai kartu taikytas gydymas arba šiuo metu kartu taikomas gydymas brivudinu (apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveikas žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Apie kontraindikacijas cisplatinai, oksaliplatinai, irinotekanui ir bevacizumabui žr. atitinkamų preparatų charakteristikų santrauką.



#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dozę ribojantis toksiskumas apima viduriavimą ir dehidrataciją. Dauguma nepageidaujamų reakcijų yra laikinos ir jas galima kontroliuoti simptominiu gydymu, dozės nutraukimu ir dozės mažinimu.

##### Kaulų čiulpu slopinimas

Pacientams, gydytiems Teysuno ir cisplatinos deriniu, buvo pastebėtas su gydymu susijęs kaulų čiulpu veiklos slopinimas, įskaitant neutropeniją, leukopeniją, trombocitopeniją, anemiją ir pancitopeniją. Pacientus, kurių kraujyje yra mažai leukocitų, reikia atidžiai stebėti dėl infekcijos ir kitų neutropenijos komplikacijų rizikos, bei gydyti, kai mediciniškai reikalinga (pvz., antibiotikais, granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi [G-CSF]). Pacientams, kurių kraujyje yra mažai kraujo plokštelių, padidėja kraujavimo rizika, todėl juos reikia atidžiai stebėti. Dozę reikia keisti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

##### Pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas

Hepatito B nešiotojams, kuriems nenustatytas hepatito B šerdinis antigenas, bet yra antikūnų prieš hepatito B šerdinį antigeną, arba kuriems nenustatytas hepatito B paviršinis antigenas, bet yra antikūnų prieš hepatito B paviršinį antigeną, vartojant Teysuno gali pasireikšti pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas.

Prieš pradėdant gydymą Teysuno, pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Prieš pradėdant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyvia liga sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikia pasitarti su kepenų ligų ir hepatito B gydymo patirties turinčiais gydytojais. HBV nešiotojus gydymo Teysuno metu reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai, vėliau rekomenduojama stebėti kepenų funkcijos tyrimus ar viruso žymenis.

##### Viduriavimas

Viduriuojančius pacientus reikia atidžiai stebėti ir, jeigu jie tampa dehidruoti, papildyti skysčio ir elektrolitų kiekį. Kai reikalinga, turi būti skiriamas profilaktinis gydymas nuo viduriavimo. Įprastas gydymas nuo viduriavimo (pvz., loperamidu) ir skysčių / elektrolitų leidimas į veną turi būti pradėtas anksti, atsiradus viduriavimui. Esant 2 ar didesnio laipsnio viduriavimui, jeigu simptomai išlieka nepaisant tinkamo gydymo, reikia laikinai nutraukti gydymą arba koreguoti dozę.

##### Dehidracija

Reikia užkirsti kelią arba pačioje pradžioje koreguoti dehidraciją ir bet kokius susijusius elektrolitų sutrikimus. Pacientus, kuriems pasireiškia anoreksija, astenija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, stomatitas ir virškinamojo trakto obstrukcija, reikia atidžiai stebėti, ar nėra dehidracijos požymių. Dehidracija turi būti energingai pašalinama rehidracija ir kitomis tinkamomis priemonėmis. Jeigu yra 2 arba didesnio laipsnio dehidracija, gydymą reikia nedelsiant laikinai sustabdyti ir pašalinti dehidraciją. Gydymo negalima tęsti, kol nepašalinama arba pakankamai nekontroliuojama dehidracija ir jos priežastys. Dėl greitinančios nepageidaujamos reakcijos, jeigu reikia, būtina keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

##### Toksinis poveikis inkstams

Gydymas Teysuno ir cisplatinos deriniu gali būti susijęs su laikinu glomerulinės filtracijos greičio sumažėjimu, kurį daugiausia lemia prerenaliniai veiksniai (pvz., dehidracija, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ir pan.). gauta pranešimų, kad pacientams, vartojantiems Teysuno ir cisplatinos derinį, pasireiškė tokios 3 arba didesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, kaip padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs kreatinino klirensas, toksinė nefropatija ir ūmus inkstų nepakankamumas (žr. 4.8 skyrių). Norint gydymo metu anksti nustatyti inkstų funkcijos pokyčius, reikia atidžiai stebėti inkstų parametrus (pvz., kreatinino kiekį serume, kreatinino klirensą). Pastebėjus glomerulinės filtracijos

greičio sumažėjimą, Teysuno ir (arba) cisplatinos dozę reikia koreguoti pagal 6 lentelę ir imtis atitinkamų palaikomųjų priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Dehidracija ir viduriavimas gali padidinti cisplatinos toksinio poveikio inkstams riziką. Siekiant sumažinti toksinio poveikio inkstams riziką, susijusią su gydymu cisplatiną, reikia taikyti hiperhidraciją (priverstinę diurezę).

Gimeracilas didina 5-fluorouracilo (5-FU) ekspoziciją, kadangi slopina DPD (pagrindinį 5-FU metabolizuojantį fermentą). Gimeracilas daugiausiai yra šalinamas per inkstus (žr. 5.2 skyrių), todėl pacientams, kurių inkstų funkcija nepakankama, gimeracilo šalinimas per inkstus sumažėja ir tuo pačiu padidėja 5-FU ekspozicija. Galima tikėtis, kad su gydymu susijęs toksinis poveikis didės, kai padidėja 5-FU ekspozicija (žr. 5.2 skyrių).

### Sunkus inkstų pakenkimas

Gydymas Teysuno nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas, dėl galimai didesnio nepageidaujimų reiškinų dažnio kraujo ir limfinėje sistemoje ir dėl galimos netikėtai didesnės 5-FU ekspozicijos, pasireiškiančių dėl inkstų funkcijos pokyčių šiems pacientams, nebent nauda aiškiai persvertų keliamą riziką (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

### Toksinis poveikis akims

Dažniausiai su gydymu susiję akių sutrikimai tarp pacientų, dalyvavusių tyrimuose Europoje / Jungtinėse Amerikos Valstijose) (ES/JAV) ir gydytų Teysuno ir cisplatinos deriniu, buvo ašarojimo sutrikimai (8,8 proc.), įskaitant padidėjusį ašarojimą, akių sausumą ir įgytą dakriostenozę (ašarinio nosies latako susiaurėjimą) (žr. 4.8 skyrių).

Dauguma akių reakcijų išnyksta arba pagerėja nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir tinkamai gydant (lašinant dirbtines ašaras, antibiotikų akių lašus, implantavus stiklo arba silikono vamzdelius į ašarus taškus ar kanalėlius ir (arba) dėvint akinius, o ne kontaktinius lęšius). Reikia imtis priemonių, kad būtų užtikrintas ankstyvas akių reakcijų nustatymas, įskaitant ankstyvą oftalmologo konsultaciją, jeigu simptomai išlieka arba atsiranda regėjimą mažinančių simptomų, pavyzdžiui, ašarojimas ar ragenos simptomai.

Apie akių sutrikimus, pastebėtus gydant cisplatiną, skaitykite cisplatinos charakteristikų santraukoje.

### Kumarino grupės antikoagulantai

Pacientų, gydomų geriamaisiais kumarino grupės antikoaguliantais, organizmo reakcija į antikoagulantą (tarptautinis normalizuotas santykis [TNS] arba protrombino laikas [PL]) turi būti atidžiai stebima ir atitinkamai koreguojama antikoaguliantų dozė (žr. 4.5 skyrių). Kumarino grupės antikoaguliantų vartojimas klinikiniuose tyrimuose buvo susijęs su TNS padidėjimu ir virškinimo trakto kraujavimu, kraujavimo tendencija, hematurija ir anemija pacientams, gydomiems Teysuno.

### Brivudinas

Brivudiną skirti kartu su Teysuno draudžiama. Po vaistinių preparatų sąveikos su kapetacitabinu pastebėta mirties atvejų. Tarp gydymo brivudinu pabaigos ir gydymo Teysuno pradžios turi būti daroma bent jau 4 savaičių pertrauka. Gydymą brivudinu galima pradėti praėjus 24 valandoms po paskutiniosios Teysuno dozės (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Teysuno gydomam pacientui netyčia paskyrus brivudino, reikia imtis veiksmingų priemonių Teysuno toksiniam poveikiui sumažinti.

Rekomenduojama nedelsiant vykti į lignoninę. Reikia imtis visų priemonių, norint išvengti sisteminių infekcijų ir dehidratacijos.

### DPD induktoriai

Jeigu DPD induktorius būtų kartu vartojamas su Teysuno, 5-FU ekspozicija gali nepasiekti veiksmingo lygmens. Tačiau šiuo metu nėra žinoma DPD induktorių, todėl DPD induktoriaus ir Teysuno sąveikos įvertinti negalima.

### Dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka

Dihidropirimidinidehidrogenazės (DPD) aktyvumas yra 5-fluorouracilo katabolizmo greitį ribojantis veiksnys (žr. 5.2 skyrių). Todėl pacientams, kuriems yra DPD stoka, yra padidėjusi su fluoropirimidiniais susijusio toksiškumo rizika, įskaitant, pvz., stomatitą, viduriavimą, gleivinės uždegimą, neutropeniją ir neurotoksiškumą.

Su DPD stoka susijęs toksiškumas paprastai pasireiškia pirmojo gydymo ciklo metu ar padidinus dozę.

### Visiška DPD stoka

Visiška DPD stoka pasitaiko retai (0,01–0,5 % europidų). Pacientams, kuriems yra visiška DPD stoka, kyla didelė gyvybei pavojingo ar mirtino toksinio poveikio rizika ir jų negalima gydyti Teysuno (žr. 4.3 skyrių).

### Dalinė DPD stoka

Manoma, kad dalinė DPD stoka gali pasireikšti 3-9 % baltosios rasės populiacijos. Pacientams, kuriems yra dalinė DPD stoka, yra didesnė sunkaus ir galimai pavojingo gyvybei toksinio poveikio rizika. Siekiant sumažinti šį poveikį reikia apsvarstyti skirti mažesnę pradinę dozę. Į DPD stoką reikia atsižvelgti kaip vieną iš rutininių dozės mažinimo priemonių rodiklių. Pradinės dozės sumažinimas gali paveikti gydymo veiksmingumą. Nesant sunkaus toksiškumo dozę galima didinti atidžiai stebint.

### Tyrimai DPD stokai nustatyti

Nepaisant abejonų dėl tinkamiausios tyrimo prieš gydymą metodikos, prieš Teysuno vartojimą rekomenduojama nustatyti fenotipą ir (arba) genotipą. Reikėtų atsižvelgti į atitinkamas kliniškes rekomendacijas.

Jei neatlikta anksčiau, tyrimus rekomenduojama atlikti pacientams, kuriems Teysuno paskiriamas vietoje kito vartoto fluoropirimidino dėl pasireiškusio plaštakų ir pėdų sindromo ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, siekiant nustatyti, ar kito fluoropirimidino sukulto toksinio poveikio atsiradimą galėjo lemti DPD fenotipas ir (arba) genotipas.

### DPD stokos genotipo apibūdinimas

Pacientus, kuriems yra DPD stoka galima nustatyti prieš gydymą atlikus retų DPYD geno mutacijų tyrimą. DPD fermento visišką nebuvimą arba jo poveikio sumažėjimą gali sukelti keturi DPYD variantai: c.1905+1G>A [dar žinomas kaip DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3. Su padidėjusia sunkaus ar gyvybei pavojingo toksiškumo rizika gali būti susiję ir kiti reti variantai.

Žinoma, kad DPYD geno lokuse esant tam tikrų homozigotinių ir junginių heterozigotinių mutacijų (pvz., keturių variantų derinys su bent viena alele iš c.1905+1G>A arba c.1679T>G), gali pasireikšti visiškas arba beveik visiškas DPD fermentinio aktyvumo nebuvimas.

Pacientams, kuriems yra tam tikri heterozigotiniai DPYD variantai (įskaitant, c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3 variantus), gydymo fluoropirimidiniais metu kyla didesnė sunkaus toksiškumo rizika.

Heterozigotinio c.1905+1G>A genotipo dažnis DPYD gene europidų rasės pacientams yra maždaug 1 %, c.2846A>T – 1,1 %, c.1236G>A/HapB3 variantams 2,6-6,3 % ir 0,07-0,1 % c.1679T>G. Turimas ribotas kiekis duomenų apie šių DPYD variantų dažnumą ne baltosios rasės populiacijai. Pagal

šiuo metu turimus duomenis, keturių DPYD variantų (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3) praktiškai nėra afrikiečių (-amerikiečių) bei azijiečių kilmės populiacijose.

#### DPD stokos fenotipo apibūdinimas

DPD stokos fenotipui apibūdinti rekomenduojama vertinti prieš gydymą esantį endogeninio DPD substrato uracilo (U) kiekį kraujo plazmoje.

Padidėjusi uracilo koncentracija prieš gydymą yra susijusi su padidėjusia toksiškumo rizika. Nepaisant to, kad yra neaiškumų dėl uracilo kiekio, apibūdinančio visišką ir dalinę DPD stoką, laikoma, kad  $\geq 16$  ng/ml ir  $< 150$  ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo dalinę DPD stoką ir yra susijusi su padidėjusia fluoropirimidinų toksiškumo rizika. Nustatyta, kad  $\geq 150$  ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo visišką DPD stoką ir yra susijusi su pavojingo gyvybei ar mirtino fluoropirimidino toksiškumo rizika.

#### Mikrosatelitų nestabilumas (MSI)

Teysuno vartojimas nebuvo tirtas tarp skrandžio vėžiu sergančių pacientų su MSI. Ryšys tarp 5-FU jautrumo ir pacientų, sergančių skrandžio vėžiu, MSI yra neaiškus ir ryšys tarp Teysuno ir MSI skrandžio vėžio atveju yra nežinomas.

#### Gliukozės / galaktozės netoleravimas / absorbcijos sutrikimas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### Kiti geriamieji fluoropirimidiniai

Nebuvo atlikta jokių klinikinių tyrimų, skirtų palyginti Teysuno su kitais geriamaisiais 5-FU junginiais, todėl Teysuno negalima vartoti kaip kitų geriamųjų 5-FU preparatų pakaitalo.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų su suaugusiaisiais ar pediatrijiniais pacientais neatlikta.

#### Brivudinas

Aprašyta kliniškai reikšminga brivudino ir fluoropirimidino (t. y. kapecitabino ir 5-Fluoruracilo, tegafuro) sąveika, kurios metu brivudinas inaktyvina dihidropirimidindehidrogenazę. Ši sąveika, dėl kurios padidėja fluoropirimidino toksinis poveikis, gali būti mirtina. Dėl to brivudino kartu su Teysuno skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Tarp gydymo brivudinu pabaigos ir gydymo Teysuno pradžios būtina daryti mažiausiai 4 savaitių pertrauką. Gydymą brivudinu galima pradėti praėjus 24 valandoms po paskutiniosios Teysuno dozės.

#### Kiti fluoropirimidiniai

Kartu vartojant kitus fluoropirimidinus, pavyzdžiui, kapecitabiną, 5-FU, tegafurą arba flucitoziną gali atsirasti papildomas toksiškumas, todėl tą daryti draudžiama. Tarp Teysuno ir kitų fluoropirimidinų vartojimo rekomenduojamas mažiausiai 7 parų išsivalymo laikotarpis. Reikia laikytis kitų fluoropirimidino preparatų išsivalymo laikotarpio, nurodyto šių preparatų charakteristikų santraukose, jeigu Teysuno vartojamas po kitų fluoropirimidino preparatų.

#### CYP2A6 inhibitoriai

Kadangi CYP2A6 yra pagrindinis fermentas, keičiantis tegafurą į 5-FU, reikėtų vengti kartu vartoti žinomą CYP2A6 inhibitorių ir Teysuno, nes gali sumažėti Teysuno veiksmingumas (žr. 5.2 skyrių).

#### Folinatas / folio rūgštis

Nėra duomenų apie folio rūgšties vartojimą su Teysuno ir cisplatinos deriniu. Tačiau folinato / folio rūgšties metabolitai su timidilato sintaze ir fluorodeoksiuridino monofosfatu (FdUMP) sudarys trinarę struktūrą, galinčią padidinti 5-FU citototoksinį poveikį. Rekomenduojama būti atsargiais, nes žinoma, kad folio rūgštis padidina 5-FU aktyvumą.

#### Nitroimidazolai, įskaitant metronidazolą ir mizonidazolą

Nėra duomenų apie nitromidazolių vartojimą su Teysuno ir cisplatinos deriniu. Tačiau nitromidazoliai gali mažinti 5-FU pasišalinimą ir tuo pačiu padidinti 5-FU kiekį plazmoje. Rekomenduojama būti atsargiems, nes vartojant šiuos preparatus kartu gali padidėti Teysuno toksinis poveikis.

#### Metotreksatas

Nėra duomenų apie metotreksato vartojimą su Teysuno ir cisplatinos deriniu. Tačiau metotreksatas ir jo poliglutamatai slopina timidilato sintazę ir dihidrofolato reduktazę, todėl gali padidinti 5-FU citototoksinį poveikį. Rekomenduojama būti atsargiems, nes vartojant šiuos preparatus kartu gali padidėti Teysuno toksinis poveikis.

#### Klozapinas

Nėra duomenų apie klozapino vartojimą su Teysuno ir cisplatinos deriniu. Tačiau dėl galimo papildomo farmakodinaminio poveikio (toksinio poveikio kaulų čiulpams) reikia būti atsargiems, nes vartojant šiuos preparatus kartu gali padidėti Teysuno hematologinio toksinio poveikio rizika ir sunkumas.

#### Cimetidinas

Nėra duomenų apie cimetidino vartojimą kartu su Teysuno ir cisplatinos deriniu. Tačiau kartu vartojamas cimetidinas gali sumažinti klirensą, taigi ir padidinti jo kiekį plazmoje. Rekomenduojama būti atsargiems, nes vartojant šiuos preparatus kartu gali padidėti Teysuno toksinis poveikis.

#### Kumarino grupės antikoagulantai

Teysuno padidina kumarino grupės antikoagulianto aktyvumą. Rekomenduojama būti atsargiems, nes gydomiems kumarino grupės antikoaguliantais pacientams vartojant Teysuno gali padidėti kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

#### Fenitoinas

Fluoropirimidinai gali padidinti fenitoino koncentraciją plazmoje, kai vartojami kartu su fenitoinu, todėl fenitoinas gali sukelti toksinį poveikį. Rekomenduojama dažnai stebėti fenitoino kiekį kraujyje / plazmoje, kai Teysuno vartojamas kartu su fenitoinu. Jeigu reikalinga, fenitoino dozė turi būti koreguojama pagal fenitoino charakteristikų santrauką. Pasireiškus fenitoino toksiniam poveikiui, reikia imtis atitinkamų priemonių.

#### Kiti

Remiantis neklinikiniais duomenimis, alopurinolis dėl 5-FU fosforilinimo slopinimo gali susilpninti antinavikinį poveikį. Todėl reikėtų vengti šį preparatą vartoti kartu su Teysuno.

## Maistas

Teysuno vartojimas valgio metu sumažino oteracilo ir gimeracilo ekspoziciją; tai didesnę poveikį turėjo oteracilui nei gimeracilui (žr. 5.2 skyrių). Preparatą reikia vartoti užsigeriant vandeniu ne mažiau kaip 1 valanda prieš arba 1 valanda po valgio (žr. 4.2 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moteris / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moteris turi būti informuotos, jog reikia vengti pastoti, kol yra taikomas gydymas šiuo vaistiniu preparatu.

Tiek vyrai, tiek moteris turi naudoti kontraceptines priemones gydymo Teysuno metu ir iki 6 mėnesių po gydymo Teysuno sustabdymo.

#### Nėštumas

Teysuno nėštumo laikotarpiu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Gauti keli pranešimai apie vaisiaus anomalijas. Tyrimai su gyvūnais parodė reprodukcinį toksiškumą. Kaip ir kiti fluoropirimidinai, Teysuno vartojimas gyvūnams sukėlė embrionų žuvimą ir teratogeniškumą (žr. 5.3 skyrių). Jeigu pacientė pastoja vartodama Teysuno, gydymą reikia nutraukti ir paaiškinti galimą riziką vaisiui. Reikėtų pagalvoti apie genetinę konsultaciją.

#### Žindymas

Teysuno žindymo laikotarpiu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Ar Teysuno ir jo metabolitai išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Turimais gyvūnų farmakodinaminiais / toksikologiniais duomenimis Teysuno arba jo metabolitai išsiskiria į pieną (išsamesnę informaciją žr. 5.3 skyriuje).

Negalima paneigti rizikos naujagimiams / kūdikiams. Vartojant Teysuno žindymas privalo būti nutrauktas.

#### Vaisingumas

Nėra duomenų apie Teysuno ir cisplatinos derinio poveikį žmogaus vaisingumui. Neklinikiniai tyrimai parodė, kad Teysuno nedaro poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

Apie cisplatinos poveikį vaisingumui, nėštumui ir žindymui skaitykite cisplatinos charakteristikų santraukoje.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Teysuno gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai, nes nuovargis, galvos svaigulys, vaizdo ryškumo sumažėjimas ir pykinimas yra dažnos Teysuno ir cisplatinos derinio nepageidaujamos reakcijos.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Bendras Teysuno derinio su cisplatiną saugumo profilis yra paremtas klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 593 pacientai, sergantys progresavusiu skrandžio vėžiu ir gydyti šiuo režimu, duomenimis. Be to, yra vartojimo daugiau kaip 866 000 azijiečių (daugiausia japonų), patirtis, sukaupta po vaistinio preparato patekimo į rinką.

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (3 ar didesnio laipsnio ne mažesniu kaip 10 proc. dažniu) tarp 593 pacientams, gydytiems Teysuno ir cisplatinos deriniu, buvo neutropenija, anemija ir nuovargis.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų atvejai suskirstyti pagal dažnį remiantis šiomis kategorijomis: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Labai dažnų, dažnų ir nedažnų nepageidaujamų reakcijų dažnis pateiktas iš klinikinių tyrimų, atliktų su 593 pacientais, gydytais Teysuno ir cisplatinos deriniu. Mediciniškai svarbių retų ir labai retų nepageidaujamų reakcijų dažnis yra įvertintas stebint 866 000 pacientų azijiečių (daugiausiai japonų), kuriems buvo taikomas gydymas Teysuno, po to, kai šis vaistinis preparatas pateko į rinką. Kiekvienas terminas pateikiamas tik dažniausiai sutinkamoje kategorijoje ir kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

9 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų atvejai, apie kuriuos buvo pranešta, kiekvienoje dažnio grupėje pateikti mažėjančio sunkumo tvarka

Organų sistemų klasė <sup>a</sup>	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti / labai reti
Infekcijos ir infestacijos			Neutropeninis sepsis, septinis šokas, sepsis, infekcija, pneumonija, bakteremija, kvėpavimo takų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, ūminis pielonefritas, šlapimo takų infekcija, faringitas, nazofaringitas, rinitas, dantų infekcija, kandidamikozė, paronichija, furunkulas	Pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Naviko kraujavimas, vėžinis skausmas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija	Febrilinė neutropenija, limfopenija,	Pancitopenija, pailgėjęs protrombino laikas, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis, hipoprotrombinemija, sutrumpėjęs protrombino laikas, granulocitozė, leukocitozė, eozinofilija, limfocitozė, monocitų skaičiaus sumažėjimas, monocitų skaičiaus padidėjimas, trombocitemija	Išsėtinė intravaskulinė koaguliacija
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai			Antinksčių hemoragija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	Dehidratacija, hipokalemija, hiponatremija, hipokalcemija, hipomagnezemia, hipoalbuminemija, hiperkalemija	Hiperglikemija, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, laktatdehidrogenazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, hipofosfatemija, hipermagnezemia, podagra, hipoproteinemija, krešėjimo hyperglobulinemija, hiperlipemija, sumažėjęs maisto suvartojimas per burną	
Psichikos sutrikimai		Nemiga	Sumišimo būseną, neramumas, asmenybės sutrikimas, haliucinacijos, depresija, nerimas, sumažėjęs lytinis potraukis, lytinis slopinimas	

Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė neuropatija	Galvos svaigimas, galvos skausmas, skonio sutrikimas	Smegenų kraujotakos pažeidimas, smegenų infarktas, smegenų kraujotakos sutrikimas, traukuliai, išeminis insultas, apalpinimas, hemiparezė, afazija, ataksija, metabolinė encefalopatija, sąmonės netekimas, akustinis neuritas, atminties sutrikimas, pusiausvyros sutrikimas, mieguistumas, drebulys, skonio praradimas, parozmija, deginimo pojūtis, šūrupulys	Leukoencefalopatija, uoslės praradimas
---------------------------	------------------------	--	--	--



Organų sistemų klasė <sup>a</sup>	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti / labai reti
Akių sutrikimai		Regėjimo sutrikimas, ašarų išsiskyrimo sutrikimas, konjunktyvitas, ragenos funkcijos sutrikimas <sup>b</sup>	Akies alergija, akies voko ptozė, akies voko raudonė	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas, kurtumas	Svaigulys, ausų užgulimas, ausų diskomfortas	
Širdies sutrikimai			Širdies nepakankamumas, ūminis miokardo infarktas, skystis perikardo ertmėje, prieširdžių virpėjimas, krūtinės angina, širdies virpėjimas, tachikardija, palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija, giliųjų venų trombozė, hipertenzija	Pakinklio arterijos trombozė, hipovoleminis šokas galūnių, arterijų trombozė, trombozė, staigus paraudimas, dubens venų trombozė, tromboflebitas, flebitas, paviršinis flebitas, ortostatinė hipotenzija, hematoma, hiperemija, karščio pylimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys, kraujavimas iš nosies, žagsulys, kosulys	Plaučių embolija, kraujavimas iš kvėpavimo takų, dusulys dėl fizinio krūvio, ryklės ir gerklų skausmas, rinorėja, ryklės eritema, alerginis rinitas, distonija, produktyvus kosulys, nosies užgulimas	Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, viduriavimas	Kraujavimas iš virškinimo trakto, stomatitas, virškinimo trakto uždegimas, vidurių pūtimas, pilvo skausmas, disfagija, diskomfortas pilve, dispepsija, burnos džiūvimas	Virškinimo trakto perforacija, ezofagitas, virškinimo trakto infekcija, žarnų nepraeinamumas, virškinimo trakto obstrukcija, ascitas, lūpų edema, stemplės spazmas, skrandžio opa, gastroezofaginis refluksas, reflukso sukeltas gastritas, retroperitoninė fibrozė, virškinimo trakto sutrikimas, kraujavimas iš išangės, hemorojus, seilių hipersekrecija, žiaukčiojimas, seilių liaukų sutrikimai, cheilitas, aerofagija, raugėjimas, glosalgija, burnos skausmas, dantų trapumas	Ūminis pankreatitas, terminalinis ileitas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai		Hiperbilirubinemija, alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Normos neatitinkantys kepenų funkcijos rodikliai, gamaglutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas	Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, odos išbėrimas, odos hiperpigmentacija, odos sausumas, niežulys, alopecija	Eksfoliacinis išbėrimas, odos eksfoliacija, nekrotinė paslanki eritema, hemoraginės pūslelės, alerginis dermatitas, odos reakcija, beriamasis dermatitas, eritema, padidėjęs polinkis susidaryti mėlynėms, purpura, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, nagų atrofija, sutrikusi pigmentacija, odos spalvos pakitimas, hipertrichožė	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, jautrumas šviesai, nagų sutrikimai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Kaulų ir raumenų skausmas	Raumenų spazmai, artralgija, galūnių skausmas, nugaros skausmas, sprando skausmas, kaulų skausmas, sąnarių patinimas, galūnių diskomfortas, įtempti raumenys, raumenų silpnumas	Rabdomiolizė

Organų sistemų klasė <sup>a</sup>	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti / labai reti
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Inkstų funkcijos nepakankamumas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis, šlapalo kiekio padidėjimas kraujyje	Toksinė nefropatija, oligourija, hematurija, inkstų funkcijos sutrikimas, poliakiurija, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, sumažėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Erekcijos sutrikimas, krūtų jautrumas, spenelių skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis, astenija	Gleivinių uždegimas, karščiavimas, svorio sumažėjimas, periferinė edema, šaltkrėtis	Daugelio organų nepakankamumas, darbingumo sumažėjimas, skausmas, edema, skausmas krūtinėje, diskomforto jausmas krūtinėje, generalizuota edema, veido edema, vietinis patinimas, lokali edema, svorio padidėjimas, ankstyvas sotumo pojūtis, šalčio pojūtis, reakcija injekcijos vietoje, negalavimas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Kontūzija, gydymo klaida	
<sup>a</sup> Nepageidaujamos reakcijos iš organų sistemų klasės „Tyrimai“ (OSK) buvo perskirstytos pagal kliniškai tinkamas sistemos organų klases, susijusias su šių reakcijų organu taikiniu. Skirtingi MedDRA vartojami terminai, kurie yra kliniškai panašūs, buvo apjungti į vieną terminą. <sup>b</sup> taip pat ragenos epitelio defektas, ragenos erozija, ragenos pažeidimas, ragenos drumstis, ragenos prakiurimas, keratitas, taškinis keratitas, opinis keratitas, limbo kamieninių ląstelių trūkumas, regos aštrumo sumažėjimas, regos sutrikimas, neryškūs matymas.				

### *Kiti Teysuno ir cisplatinos derinio klinikiniai tyrimai*

Nors Japonijoje atliktuose Teysuno ir cisplatinos derinio klinikiniuose tyrimuose pasirinktos dozės ir dozavimo tvarka skyrėsi nuo šio režimo, minėtų tyrimų metu nustatytas vaistinių preparatų saugumas buvo panašus. Dažniausiai pasireiškė toksinis poveikis kraujodarai ir virškinimo traktui, nuovargis ir anoreksija.

### *Skrandžio vėžiu sergančių pacientų stebėjimas po vaistinio preparato pateikimo į rinką*

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikto Japonijoje saugumo stebėjimo tyrimo, kuriame dalyvavo 4177 išplitusiu skrandžio vėžiu sergantys pacientai, duomenimis, Teysuno saugumo profilis, pastebėtas šio tyrimo metu, daugiausia buvo panašus į Japonijoje atliktų vaisto registracijos tyrimų saugumo profilį (t. y., pagrindinis toksinis poveikis buvo leukopenija, anoreksija ir pykinimas arba vėmimas).

*Teysuno saugumas metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergantiems pacientams, kai negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu dėl pasireiškusių plaštakų ir pėdų sindromo ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai.*

200 įvairiais solidiniais navikais sergančių pacientų kohortoje 53 metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergančių pacientų pogrupyje, daugumai šių metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergančių pacientų (92 %), kuriems chemoterapija kapecitabinu ar 5-FU sukėlė toksinį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, gydymą buvo galima saugiai pakeisti S-1 ir jį tęsti, nors 8 % pacientų pasireiškė pasikartojantis (1 laipsnio) toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai. Kitas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs šiame pogrupyje gydant S1, buvo 3–4 laipsnio toksinis poveikis kraujodarai 8 % pacientų; 2–4 laipsnio nehematologinis šalutinis poveikis 36 % pacientų (15 % neuropatija, 7 % infekcija, 6 % tromboembolijos reiškiniai, 4 % viduriavimas, 2 % pykinimas, 2 % plaštakų ir pėdų sindromas).

Retrospektyviniame kohortos tyrime, į kurį įtraukti 47 metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergantys pacientai iš Nyderlandų kolorektalinio vėžio registro (angl. *Dutch colorectal cancer registry*, PLCRC), kuriems pradėtas skirti S1 dėl kapecitabino sukkelto plaštakų ir pėdų sindromo

(n = 36) ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai (n = 10), jiems per gydymo S-1 laikotarpį PPS palengvėjo ar visai praėjo, o 10 pacientų, kuriems S-1 buvo paskirtas dėl šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, pasikartojančio šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai atvejų neužregistruota.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Toksinis poveikis akims

Su gydymu susijusio toksinio poveikio akims terminai, susiję su gydymo toksiškumu akims, buvo sugrupuoti taip, kaip nurodyta toliau. Tik 3 laipsnio ar sunkesnės nepageidaujamos reakcijos lėmė regos aštrumo sumažėjimą.

- Regėjimo sutrikimas apėmė tokias nepageidaujamas reakcijas kaip vaizdo ryškumo sumažėjimas, dvejinimasis akyse, fotopsija, sumažėjęs regos aštrumas ir aklumas.
- Ašarojimo sutrikimas apėmė tokias nepageidaujamas reakcijas kaip padidėjęs ašarojimas, akies sausumas ir įgyta dakriostenozė.
- Akių sutrikimai apėmė tokias nepageidaujamas reakcijas kaip akių niežėjimas, akių hiperemija, akių sudirginimas, akių sutrikimai ir svetimkūnio pojūtis akyse.

## Neuropatija

Buvo pranešta apie pacientų, gydytų Teysuno ir cisplatinos deriniu, centrinę ir periferinę neuropatiją. Periferinės neuropatijos sąvoka apima toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas, apie kurias buvo pranešta: periferinė sensorinė neuropatija, parestezija, hipoestezija, periferinė neuropatija, polineuropatija, neurotoksinis poveikis ir dizestezija.

## Ypatingos populiacijos

### Senyvi pacientai (žr. 4.2 skyrių)

Saugumo palyginimas, FLAGS tyrimo metu atliktas tarp 71 paciento, sulaukusio 70 metų arba vyresnio amžiaus (senyvi pacientai), ir 450 pacientų, jaunesnių negu 70 metų amžiaus, gydytų Teysuno ir cisplatinos deriniu, parodė, kad 3 laipsnio ir sunkesnės nepageidaujamos reakcijos (62 proc., palyginti su 52 proc.), visos sunkios nepageidaujamos reakcijos (30 proc., palyginti su 19 proc.) buvo dažnesnės, o dėl nepageidaujamų reakcijų iš tyrimo pasitraukusių pacientų, gydytų Teysuno ir cisplatinos, dalis buvo didesnė (21 proc., palyginti su 12 proc.) tarp 70 metų amžiaus arba vyresnių pacientų. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad 5-FU ekspozicija taip pat buvo linkusi didėti, didėjant pacientų amžiui, tačiau padidėjimo mastas išliko individualaus kintamumo ribose. Šie pokyčiai dėl amžiaus buvo susiję su inkstų funkcijos pokyčiais, išmatuotu pagal kreatinino klirensą (žr. 5.2 skyrių).

## Lytis

FLAGS tyrime nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų saugumo skirtumų tarp vyrų (N=382) ir moterų (N=139).

### Pacientai, kurių inkstų funkcija pakenkta (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius)

FLAGS tyrimo metu palyginus 218 pacientų, kuriems prieš pradėdant gydymą nustatytas lengvas inkstų funkcijos pakenkimas (kreatinino klirensas 51–80 ml/min), ir 297 pacientų, kurių inkstų funkcija prieš pradėdant gydymą buvo normali (kreatinino klirensas >80 ml/min), gydymo Teysuno ir cisplatinos deriniu saugumą, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų saugumo skirtumų tarp pacientų, kurių inkstų funkcija pakenkta nesunkiai, ir pacientų, kurių inkstų funkcija normali.

Tyrimo metu, atliktame su pacientais, kurių inkstų funkcija nepakankama, dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta visų ciklų metu visose kohortose, buvo viduriavimas (57,6 %), pykinimas (42,4 %), vėmimas (36,4 %), nuovargis (33,3 %) ir mažakraujystė (24,2 %). Šiame tyrime 7 pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, buvo gydyti 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno du kartus per parą, tuo tarpu 7 pacientai, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas, buvo gydyti Teysuno 20 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per parą. 1 cikle pacientams, kuriems buvo vidutinis ar sunkus inkstų funkcijos pakenkimas, toksinio vaisto poveikio stebėta nebuvo. Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimų dažnis, stebėtas visų ciklų metu pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos pakenkimas, atitinkamai buvo 28,6 % ir 44,4 %. Vienam pacientui sunkaus inkstų funkcijos pakenkimo kohortoje 12 ciklo pradžioje dėl nepageidaujamos reakcijos (2 laipsnio viduriavimo) 11 ciklo metu dozė buvo sumažinta iki 13,2 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą.

## Vaikų populiacija

Vien tik Teysuno arba Teysuno ir cisplatinos derinio tyrimai vaikų populiacijos pacientams nebuvo atlikti.

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## 4.9 Perdozavimas

Didžiausia vienkartinė pavartota Teysuno dozė buvo 1400 mg. Šiam pacientui išsivystė leukopenija (3 laipsnio). Ūmaus perdozavimo atvejais buvo pranešta apie pykinimą, vėmimą, viduriavimą, gleivinės uždegimą, virškinimo trakto sudirginimą, kraujavimą, kaulų čiulpų funkcijos slopinimą ir kvėpavimo nepakankamumą. Gydytas perdozavimo atveju turėtų apimti įprastas gydymo ir palaikomąsias medicininės intervencijas, kuriomis siekiama pašalinti susidariusias kliniškes apraiškas ir užkirsti kelią galimoms jų komplikacijoms.

Priešnuodis, kurį būtų naudingas perdozavimo atveju, nežinomas.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antineoplastiniai preparatai, antimetabolitai; ATC kodas – L01BC53.

#### Veikimo mechanizmas

Teysuno yra geriamasis fluoropirimidino grupės priešvėžinis vaistinis preparatas. Jis yra fiksuotų dozių derinys iš trijų veikliųjų medžiagų: tegafuro, kuris po absorbcijos paverčiamas priešvėžine medžiaga 5-FU; gimeracilo, kuris yra dihidropirimidindehidrogenazės (DPD) inhibitorius, trukdantis 5-FU ardymą organizme, ir oteracilo, kuris yra orotato fosforibosiltransferazės (OPRT) inhibitorius, mažinantis 5-FU poveikį normaliai virškinimo trakto gleivinei. Tegafuro, gimeracilo ir oteracilo derinio molinis santykis – 1:0,4:1; šis santykis leidžia išlaikyti geriausią 5-FU ekspoziciją ir jo antinavikines savybes, tuo pat metu mažinant toksiškumą, susijusį tik su 5-FU.

Tegafuras yra 5-FU provaistas, turintis gerą biologinį prieinamumą vartojant per burną. Pavartojus tegafuro per burną, jis *in vivo* pamažu paverčiamas 5-FU, daugiausia veikiant kepenų CYP2A6 fermentui. 5-FU suskaido kepenų fermentas DPD. 5-FU aktyvinamas ląstelėse, jį fosforilinant į aktyvų metabolitą 5-fluor-deoksiuridin-monofosfatą (FdUMP). FdUMP ir redukuotas folatas prisijungia prie timidilato sintazės, tokiu būdu sudarydami trijų sudedamųjų dalių junginį, kuris slopina DNR sintezę. Be to, 5-fluoruridin-trifosfatas (FUTP) yra inkorporuojamas į RNR ir sutrikdo RNR funkcijas.

Gimeracilas slopina 5-FU metabolizmą, sukeldamas grįžtamąjį ir selektyvųjį DPD slopinimą (DPD yra pagrindinis 5-FU metabolizuojantis fermentas), dėl to plazmoje pasiekama didesnė 5-FU koncentracija vartojant mažesnes tegafuro dozes.

Tyrimų su gyvūnais metu pastebėta, kad sugirdžius oteracilo didelę jo koncentraciją susikaupia normaliuose virškinimo trakto audiniuose, o kraujyje ir naviko audinyje šios medžiagos koncentracija būna reikšmingai mažesnė.

#### Farmakodinaminis poveikis

Atliekant tyrimą, kurio metu buvo didinama dozė, buvo lyginamas 5-FU toleravimas preparate Teysuno ir tegafuro bei gimeracilo derinyje (be oteracilo). Derinyje be oteracilo negalėjo būti pasiekiama didesnė negu 25 mg/m<sup>2</sup> dozė, nes vartojant tegafuro bei gimeracilo derinį, pasireiškė dozę ribojantis toksinis poveikis (3 laipsnio viduriavimas 2 pacientams ir širdies bei kvėpavimo sustojimas 1 pacientui). 5-FU farmakokinetikos rodmenys buvo panašūs, nesvarbu, ar buvo vartojamas oteracilas, ar ne.

Vidutinė 5-FU didžiausios koncentracijos plazmoje vertė ( $C_{max}$ ) ir ploto po koncentracijos ir laiko kreivė (AUC), vertė buvo maždaug tris kartus didesnė, pradėjus vartoti Teysuno, negu vartojant vien tik tegafurą, nepaisant to, kad buvo vartojama 16 kartų mažesnė Teysuno dozė (50 mg tegafuro), lyginant vien tik su tegafuru (800 mg) ir tai laikoma gimeracilo nulemtu DPD slopinimo poveikiu.

Didžiausia uracilo koncentracija plazmoje buvo stebima praėjus 4 valandoms; į pradinį lygį ji grįždavo praėjus maždaug 48 valandoms po vaisto dozės skyrimo, kas rodo, kad gimeracilas sukelia laikiną DPD slopinimą.

Teysuno poveikio širdies repolarizacijai tyrimas, kuriame dalyvavo progresavusiu vėžiu sergantys pacientai, pagal Tarptautinės konferencijos suderinimo klausimais (ICH) gaires atitiko neigiamo tyrimo apibrėžimą. Jokio dėsningo ryšio tarp absoliučių QTcF intervalo verčių arba pokyčio nuo pradinių verčių ir didžiausios Teysuno sudedamųjų dalių koncentracijos plazmoje, nenustatyta.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

I fazės tyrime nustatytas dabartinis režimas įvertinant grupes, kurioms buvo skiriamas Teysuno ir cisplatina 30 mg/m<sup>2</sup> ir 60 mg/m<sup>2</sup> dozėmis (dozę ribojantis toksiškumas [DLTs] buvo nuovargis ir viduriavimas bei dehidratacija); bei 25 mg/m<sup>2</sup> ir 60 mg/m<sup>2</sup>, ir 25 mg/m<sup>2</sup> ir 75 mg/m<sup>2</sup>. Nors paskutinėje paminėtoje grupėje nebuvo dozę ribojančio toksiškumo, didesnė negu 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos dozė nebuvo skiriama.

III fazės FLAGS tyrime akivaizdaus ryšio tarp 5-FU AUC kreivės, (Teysuno / cisplatinos grupė) ir 5-FU koncentracijos (5-FU / cisplatinos grupė) 1 ciklo metu bei veiksmingumo rezultatų, išreikštų bendruoju išgyvenamumu (BI) ar išgyvenamumu be ligos progresavimo (IBP), nenustatyta.

I fazės tyrimas buvo atliktas siekiant įvertinti Teysuno komponentų ir jų metabolitų FK vėžiu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija pakenkta, lyginant su tais, kurių inkstų funkcija normali. Šiame tyrime priešnavikinis aktyvumas buvo vertinamas remiantis geriausiu bendru naviko atsaku. Didžiajai pacientų daliai (70,4 %) geriausias atsakas buvo stabili liga (remiantis tyrėjo įvertinimu pagal RECIST kriterijus), 29,6 % pacientų geriausias visuotinis atsakas buvo progresuojanti liga. Toksinio vaisto poveikio pirmojo ciklo metu nustatyta nebuvo.

#### Išplitęs skrandžio vėžys

Duomenys gauti iš daugiacentrio, daugiataučio (išskyrus Aziją), atviro III fazės klinikinio tyrimo, atlikto atsitiktinės atrankos būdu (FLAGS), patvirtino, kad Teysuno ir cisplatinos derinį tinka skirti pacientams, sergantiems progresavusiu skrandžio vėžiu. Atliekant šį tyrimą 521 atsitiktinai atrinktam pacientui buvo skirtas gydymas Teysuno (vartojamu per burną po 25 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą 21 parą, paskui darant 7 parų pertrauką) ir cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup> intravenine infuzija kas 4 savaites), o 508 atsitiktinai atrinktiems pacientams buvo skirtas gydymas 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 valandų nepertraukiama infuzija į veną nuo 1 iki 5 parų, kartojama kas 4 savaites) ir cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> infuzija į veną 1 dieną, kartojama kas 4 savaites). Pacientų apibūdinimas yra pateiktas 10 lentelėje.

10 lentelė. FLAGS tyrime dalyvavusių pacientų demografinės ir pradinės charakteristikos

	Teysuno + cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> (N=521)	5-FU + cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> (N=508)
Lytis, pacientų skaičius (proc.)		
Vyrų	382 (73)	347 (68)
Moterų	139 (27)	161 (32)
Amžius metais		
Mediana (intervalas)	59 (18–83)	60 (20–85)
≥65, skaičius (proc.)	160 (31)	164 (32)
Rasė, pacientų skaičius (proc.)		
Baltieji		
Juodaodžiai arba afroamerikiečiai	447 (86)	438 (86)
Azijiečiai	5 (1,0)	7 (1,4)
Amerikos indėnai arba Aliaskos	4 (0,8)	4 (0,8)
čiabuviai	4 (0,8)	6 (1,2)
Kiti	61 (12)	53 (10)
Būklės įvertinimas pagal ECOG, skaičius (proc.)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Pirminio pažeidimo vieta, skaičius (proc.)		
Skrandis	438 (84)	417 (82)
Gastrozofaginė jungtis	82 (16)	88 (17)
Abi paminėtos	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastazavusi liga, skaičius (proc.)		
≥2 metastazių vietos	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Pagrindinė bendrojo išgyvenamumo vertinamoji baigtis, vartojant Teysuno ir cisplatinos derinį, buvo ne mažesnė, negu vartojant 5-FU su cisplatiną (žr. 11 lentelę). Pirminės analizės metu nustatyta bendrojo išgyvenamumo mediana, apskaičiuota pagal visą tyrimą, buvo 18,3 mėnesio.

11 lentelė. FLAGS tyrimo metu nustatytas bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas iki ligos progresavimo

Vertinamoji baigtis Populiacija	Teysuno + cisplatina		5-FU + cisplatina		Santykinė rizika [95 proc. PI]
	Skaičius	Mediana [95 proc. PI], mėnesiais	Skaičius	Mediana [95 proc. PI], mėnesiais	
Bendrasis išgyvenamumas					
Visi pacientai, pradėję gydymą	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Visa tiriamoji grupė	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo					
Visa tiriamoji grupė	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

PI = pasitikėjimo intervalas, visa tiriamoji grupė = visi atsitiktinai atrinkti pacientai, kurie buvo gydyti, kaip paskirta (pirminės analizės populiacija)

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja pateikti Teysuno tyrimų rezultatų visuose susijusiuose skrandžio adenokarcinoma sergančios vaikų populiacijos pogrupiuose (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą pediatrijoje).

Metastazavęs kolorektalinis vėžys pakeitus gydymą ir pradėjus vartoti Teysuno, kai negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu dėl pasireiškusių plauštakų ir pėdų sindromo ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai

Europos kohortos tyrime, į kurį įtraukti 200 pacientų, kurių gydymas 5-FU ar kapecitabinu buvo pakeistas gydymu Teysuno dėl toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, yra metastazavusių kolorektalinių vėžių sergančių pacientų pogrupis (n = 53). Šiame pogrupyje daugumai pacientų (92 %) pavyko saugiai pradėti gydymą Teysuno ir jį tęsti nepaisant vaistų derinių, o toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (visais atvejais 1 laipsnio) pasireiškė 8 % pacientų. Pakeitus gydymą

visi 100 % pacientų galėjo užbaigti suplanuotą chemoterapiją. Be to, metastazavusių kolorektalinių vėžių sergančių pacientų bendro išgyvenamumo mediana buvo 26 mėnesiai (95 % pasikliautinis intervalas 22–31 dienos) ir 12 % 5 metų išgyvenamumo rodiklis.

Retrospektyviniame kohortos tyrime, į kurį įtraukti 47 metastazavusių kolorektalinių vėžių sergantys pacientai iš Nyderlandų kolorektalinio vėžio registro (PLCRC), kuriems pradėtas skirti S1 dėl kapecitabino sukulto plaštakų ir pėdų sindromo ( $n=36$ ) ar toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai ( $n=10$ ), pradėjus gydymą kapecitabinu vidutinis laikas iki ligos progresavimo po gydymo S-1 pradžios buvo 414 dienų (95 % pasikliautinis intervalas 332–568 dienos).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Teysuno ir cisplatinos derinio vienos ir kelių dozių farmakokinetika (FK) buvo įvertinta trijų tyrimų metu. Aštuoniolika papildomų FK tyrimų buvo atlikta, taikant atitinkamą monoterapijos režimą. Visi tyrimai buvo atlikti vėžių sergantiems pacientams.

### Absorbicija

Suvartojus vieną 50 mg Teysuno dozę (išreikštą tegafuro kiekiu) žmogui (apie 30 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus pagrįstą 1,56–2,10 m<sup>2</sup> kūno paviršiaus plotu, būdingu tipiškam pacientui,  $N=14$ ),  $T_{max}$  mediana pagal Teysuno sudedamąsias dalis – tegafurą, gimeracilą ir oteracilą – buvo atitinkamai 0,5, 1,0 ir 2,0 valandoms, o  $AUC_{0-inf}$  ir  $C_{max}$  vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis (SN) buvo atitinkamai lygūs: tegafuro – 14595  $\pm$  4340 ng.val. / ml ir 1762  $\pm$  279 ng / ml, gimeracilo – 1884  $\pm$  640 ng.val. / ml ir 452  $\pm$  102 ng / ml, oteracilo – 556  $\pm$  281 ng.val. / ml ir 112  $\pm$  52 ng / ml. 5-FU  $T_{max}$  mediana buvo 2,0 valandos,  $AUC_{0-inf}$  ir  $C_{max}$  vidurkis – atitinkamai 842  $\pm$  252 ng.val./ml ir 174  $\pm$  58 ng/ml. Tegafuro, gimeracilo, oteracilo ir 5-FU koncentraciją buvo galima kiekybiškai įvertinti praėjus 10 valandų po vaisto vartojimo. Vartojant 30 mg/m<sup>2</sup> dozes, tegafuro, gimeracilo ir oteracilo pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo vėliausiai 8 parą.

Po daugkartinio dozės vartojimo (30 mg/m<sup>2</sup>, išreikštas tegafuro kiekiu, du kartus per parą 14 parų,  $N=10$ ), tegafuro, gimeracilo ir oteracilo  $T_{max}$  mediana buvo atitinkamai lygi 0,8, 1,0 ir 2,0 valandos, o  $AUC_{0-inf}$  ir  $C_{max}$  vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis (SN) buvo atitinkamai lygūs: tegafuro – 19967  $\pm$  6027 ng.val. / ml ir 2970  $\pm$  852 ng / ml, gimeracilo – 1483  $\pm$  527 ng.val. / ml ir 305  $\pm$  116 ng / ml ir oteracilo – 692  $\pm$  529 ng.val. / ml ir 122  $\pm$  82 ng / ml. 5-FU  $T_{max}$  mediana buvo 2,0 valandos, o vidurkis  $AUC_{0-12}$  ir  $C_{max}$  – atitinkamai 870  $\pm$  405 ng.val./ml ir 165  $\pm$  62 ng/ml.

Teysuno vartojimas valgio metu lėmė apie 71 proc. sumažėjusį gimeracilo ir maždaug 25 proc. sumažėjusį oteracilo  $AUC_{0-inf}$ , lyginant su  $AUC_{0-inf}$ , nustatytu vaistą vartojant nevalgius. Kartu vartojami protonų siurblio inhibitoriai (PSI) sumažino maisto poveikį oteracilo farmakokinetikai, tačiau šis sumažinimas nepakankamas, kad būtų galima visiškai panaikinti maisto poveikį. Pavalgius 5-FU  $AUC_{0-inf}$  buvo 15 proc. mažesnis, negu nevalgius, ir tegafuro ekspozicija maistu nebuvo paveikta (toku būdu įrodyta, jog maisto poveikio nėra)

Vartojant Teysuno (50 mg dozė, išreikšta tegafuro kiekiu) 5-FU vidutinis  $AUC_{0-inf}$  ir  $C_{max}$  buvo maždaug 3 kartus didesni, negu vartojant vien tik tegafurą (800 mg), o 5-FU metabolito  $\alpha$ -fluor- $\beta$ -alanino (FBAL)  $AUC_{0-inf}$  ir  $C_{max}$  vertės vartojant Teysuno buvo maždaug 15–22 kartus mažesnės, negu vartojant tegafurą.

Teysuno sudedamoji dalis oteracilas neveikia 5-FU, tegafuro, gimeracilo, FBAL ar uracilo farmakokinetikos rodmenų. Sudedamoji dalis gimeracilas neveikia tegafuro farmakokinetikos rodmenų.

### Pasiskirstymas

Oteracilas, gimeracilas, 5-FU ir tegafuras yra prisijungę prie baltymo atitinkamai 8,4 proc., 32,2 proc., 18,4 proc. ir 52,3 proc. Prisijungimas prie baltymo žmogaus serume nepriklausė nuo oteracilo, gimeracilo ir 5-FU koncentracijos 0,1–1,0  $\mu$ g/ml intervale bei tegafuro koncentracijos 1,2–11,8  $\mu$ g/ml



intervale.

Nėra klinikinių duomenų apie žymėtų radioaktyvių Teysuno sudedamųjų dalių paskirstymą. Nors nėra duomenų apie Teysuno intraveninį vartojimą žmonėms, jo pasiskirstymo tūris galėtų būti apytikriai apskaičiuotas pagal tariamąjį pasiskirstymo tūrį ir išsiskyrimo su šlapimu duomenimis – tegafurui, gimeracilui ir oteracilui jis būtų atitinkamai 16 l/m<sup>2</sup>, 17 l/m<sup>2</sup> ir 23 l/m<sup>2</sup>.

### Biotransformacija

Pagrindinis tegafuro metabolizmo būdas – jo pavertimas 5-FU kepenyse, dalyvaujant CYP2A6, kadangi gimeracilas žmogaus kepenų homogenate (S9 frakcija) su adenozino 3'-fosfato 5'-fosfosulfato ličio druska (PAPS; kuri yra sulfotransferazės kofaktorius) arba nikotinamidadenindinukleotido fosfatu (NADPH) buvo stabilus. Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, dalį oteracilo skrandžio sultys nefermentiniu būdu suskaido į 5-azauracilą (5-AZU), kuris po to virškinimo trakte paverčiamas cianurine rūgštimi (CR). 5-AZU ir CR neslopina OPRT fermentinio aktyvumo. Dėl mažo skvarbumo kepenyse suskaitomas tik nedidelis oteracilo kiekis.

*In vitro* analizė naudojant žmogaus kepenų mikrosomas parodė, kad nei tegafuras, nei gimeracilas, nei oteracilas neslopina tirtųjų citochromo P450 izofermentų (t. y. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4) aktyvumo.

*In vitro* analizė naudojant pirmines žmogaus hepatocitų kultūras parodė, kad tegafuras (0,7–70 μM), gimeracilas (0,2–25 μM) ir oteracilas (0,04–4 μM) daro mažą arba nedaro jokio indukcinio poveikio CYP1A2, CYP2B6 arba CYP3A4 / 5 metaboliniam aktyvumui.

Pasinaudojant uracilo koncentracija plazmoje DPD aktyvumui įvertinti klinikiniuose tyrimuose suvartojus vieną 800 mg tegafuro dozę reikšmingų uracilo koncentracijos pokyčių plazmoje nenustatyta, o suvartojus vieną 50 mg Teysuno (atspindinčio DPD slopinimą gimeracilu) dozę, uracilo koncentracija plazmoje pastebimai padidėjo. Po vienkartinės Teysuno dozės (50 mg) pavartojimo ar po daugkartinės dozės (30 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą) vartojimo didžiausia uracilo koncentracija, atspindinti DPD slopinimą, buvo nustatyta po dozės suvartojimo praėjus maždaug 4 valandoms. Ir vienkartinės, ir kartotiniai vartojamos dozės sukeltas slopinimas buvo panašus. Pradinės uracilo koncentracijos plazmoje nusistovėjimas praėjus maždaug 48 valandoms po vaisto suvartojimo rodo, kad gimeracilo sukeliamas DPD slopinimas yra laikinas.

### Eliminacija

Žmogui tariamasis galutinis 5-FU pusinės eliminacijos periodas ( $T_{1/2}$ ), nustatytas vartojant Teysuno (kuriame yra 5-FU provaistas tegafuras), buvo ilgesnis (maždaug 1,6–1,9 val.), negu paskelbtas anksčiau, nustatytas į veną leidžiant 5-FU (10–20 minučių). Suvartojus vieną dozę Teysuno, tegafuro  $T_{1/2}$  vertės pateko į 6,7–11,3 val. intervalą, gimeracilo – į 3,1–4,1 val. intervalą, o oteracilo – į 1,8–9,5 val. intervalą.

Suvartojus vieną Teysuno dozę, apie 3,8–4,2 proc. tegafuro, 65–72 proc. gimeracilo ir 3,5–3,9 proc. oteracilo suvartoto kiekio buvo nepakitę pašalinta su šlapimu Nepakitusia forma. Tiriant metabolitus, 9,5–9,7 proc. suvartoto tegafuro išsiskyrė su šlapimu kaip 5-FU ir maždaug 70–77 proc. – kaip FBAL, taigi, iš viso tai sudarė maždaug 83–91 proc. Teysuno dozės (tegafuras + 5-FU + FBAL). Jokios gimeracilo įtakos tegafuro, FBAL, ir 5-FU inkstų klirensui pavartojus Teysuno, palyginti su jų inkstų klirensu pavartojus vien tik tegafuro, nenustatyta.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Japonijoje atliktame I fazės tyrime, kuriame dalyvavo 5 grupės, vartojančios skirtingas dozes (dozių intervalas nuo 25 iki 200 mg /kūno svorio), tegafuro, gimeracilo ir oteracilo ekspozicija didėjo proporcingai dozei. Tačiau 5-FU ekspozicija buvo linkusi didėti greičiau, negu proporcingai tegafuro dozės didėjimui.

### Farmakokinetika tam tikrų grupių pacientams

Atliekant Teysuno sudedamųjų dalių ir metabolitų populiacinės FK analizę, buvo įvertinta 315 tiriamųjų pacientų įvairių veiksnių, įskaitant lytį, amžių, mitybą, etninę priklausomybę (baltaodžiai arba Azijos gyventojai), inkstų ir kepenų funkciją, įtaka. Inkstų funkcija, kurią atspindi kreatinino klirensas, buvo pagrindinis veiksnys, lemiantis gimeracilo ir 5-FU ekspoziciją. Susilpnėjus inkstų funkcijai, didėjo 5-FU pusiausvyrinė ekspozicija. Analizė taip pat atskleidė, kad Teysuno farmakokinetikos kitimo tendencijos, stebėtos didėjant pacientų amžiui, buvo susijusios su inkstų funkcijos pokyčiu, kurį galima išmatuoti kreatinino klirensu.

### Inkstų pakenkimas

Teysuno monoterapijos I fazės tyrimo metu buvo tiriama Teysuno sudedamųjų dalių ir metabolitų farmakokinetika pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir kurių inkstų funkcija pakenkta. Pacientų kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos pakenkimas (kreatinino klirensas 51–80 ml/min), vartojusių tokią pat monoterapijos dozę, t. y., 30 mg/m<sup>2</sup> vaistinio preparato du kartus per parą (didžiausia leistina

monoterapijos dozė), kaip ir pacientai, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min), 5-FU AUC<sub>0-inf</sub> vidurkis buvo didesnis, lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos pakenkimas (kreatinino klirensas 30–50 ml/min), du kartus per parą gavusių sumažintą vaisto dozę (20 mg/m<sup>2</sup>), 5-FU AUC<sub>0-inf</sub> reikšmingai nepadidėjo, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. 5-FU ekspozicijos padidėjimas, šiame tyrime nustatytas pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos pakenkimas, kartu su populiacinės farmakokinetikos analizės modeliavimo rezultatais atskleidė, kad 25 mg/m<sup>2</sup> Teysuno dozė, du kartus per parą skiriama pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos pakenkimas, gali lemti 5-FU koncentraciją plazmoje panašią į tą, kuri būna normalios inkstų funkcijos pacientams, kuriems du kartus per parą taikoma monoterapija 30 mg/m<sup>2</sup> doze, taip pat tokiems, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos pakenkimas ir kurie vartoja du kartus per parą 20 mg/m<sup>2</sup> dozę.

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas (kreatinino klirensas <30 ml/min), grupėje sumažinus Teysuno dozę iki 20 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą, vienos dozės AUC<sub>0-inf</sub> ir kartotinių dozių AUC<sub>0-τ</sub> 5-FU reikšmės buvo apytikriai 2 kartus didesnės pacientų, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas, grupėje, lyginant su tų pacientų, kurių inkstų funkcija normali ir gydomų 30 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, grupe. Todėl tikėtina, kad 5-FU paros ekspozicija šiose grupėse yra panaši, kai paros ekspozicija pacientų, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas, grupėje yra paremta Teysuno skyrimu vieną kartą per parą, o 5-FU paros ekspozicija pacientams, kuriems yra normali inkstų funkcija, paremta Teysuno skyrimu du kartus per parą. Tačiau reiktų pastebėti, kad 5-FU ekspozicija gali būti kintama ir netikėtai didesnė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas dėl šiems pacientams pasireiškiančių inkstų funkcijos pokyčių poveikio.

#### *Kepenų pakenkimas*

Nebuvo jokių reikšmingų 5-FU, tegafuro, gimeracilo arba oteracilo AUC skirtumų pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų pakenkimas, suvartojus vienkartinę ar kartotines du kartus per parą skiriamo 30 mg/m<sup>2</sup> Teysuno dozes, palyginti su tais pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Suvartojus vieną dozę, pacientų, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas, grupėje buvo nustatytas statistškai reikšmingas 5-FU ir gimeracilo C<sub>max</sub> sumažėjimas, palyginti su tais pacientais, kurių kepenų funkcija normali, tačiau šis skirtumas nepastebėtas vaistinių preparatų vartojant kartotinėmis dozėmis.

#### *Etniniai skirtumai*

I fazės tyrime buvo nagrinėjama Teysuno, vartojamo monoterapijai, farmakokinetika azijiečių (kinų / malajiečių) ir baltaodžių (JAV) pacientų organizme. Tegafuro AUC<sub>0-12</sub> buvo didesnis ir T<sub>1/2</sub> – ilgesnis Azijos pacientų grupėje, lyginant su baltaodžių grupe, –tai atitinka mažesnę Azijos pacientų CYP2A6 aktyvumą. Gimeracilo ir uracilo AUC<sub>0-12</sub> vertės tarp šių dviejų grupių buvo palyginamos, tai rodo, kad DPD slopinimas azijiečių ir baltaodžių pacientų grupėse yra panašus. 5-FU ekspozicija abejose grupėse statistškai reikšmingai nesiskyrė. Oteracilo AUC<sub>0-12</sub> azijiečių pacientų grupėje sudarė maždaug pusę atitinkamos vertės baltaodžių grupėje, tačiau šis skirtumas nebuvo statistškai reikšmingas dėl didelio individualaus kintamumo.

Japonijos pacientų tyrimai atskleidė CYP2A6\*4 polimorfizmo poveikį Teysuno farmakokinetikai. Nors CYP2A6 variantai yra susiję su tegafuro farmakokinetikos kintamumu, gimeracilo AUC, kuriam turi įtakos inkstų funkcija, yra lemiamas 5-FU farmakokinetikos kintamumo veiksnys. Atliekant III-fazės (FLAGS) tyrimą nustatyta, kad tegafuro AUC buvo reikšmingai didesnis pacientams, kuriems yra CYP2A6\*4 alelės, tačiau reikšmingo 5-FU AUC ir nepageidaujamų reakcijų skirtumo nenustatyta. Todėl negalima teigti, kad CYP2A6 polimorfizmo skirtumai tarp Azijos ir Vakarų populiacijų, yra lemiamas MTD skirtumų tarp populiacijų veiksnys. Tačiau turimi riboti duomenys apie Japonijos CYP2A6\*4/\*4 genotipo pacientus, kurie buvo gydyti Teysuno, šioje subpopuliacijoje parodė reikšmingą 5-FU koncentracijos sumažėjimą. Šiai subpopuliacijai negalima teikti patarimų dėl vaistinio preparato dozės. CYP2A6\*4 alelis baltaodžių populiacijoje yra nedažnas.

## Vaikų populiacija

Teysuno farmakokinetikos tyrimai vaikų populiacijos pacientams neatlikti.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kartotinės dozės toksiškumo tyrimai su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis, atskleidė pokyčius, paprastai susijusius su priešvėžinių vaistinių preparatų vartojimu, – šie vaistiniai preparatai sukelia citotoksinį poveikio greitai besidalijančių ląstelių populiacijoms, o tai sukelia, pavyzdžiui, anemiją, imuninės sistemos ir virškinimo sistemos funkcijos susilpnėjimą, spermatogenezės sutrikimą ir patinų bei patelių lytinių organų atrofiją.

Gydymas Teysuno darė poveikį žiurkių odai (sukėlė letenų ir uodegos keratozę) ir šunų odai (sukėlė odos nušašimą ir erozijas). Be to, buvo nustatyta padidėjusi odos pigmentacija ir ragenos drumstumas šunims bei katarakta žiurkėms, gavusioms kelias vaistinio preparato dozes. Šie pokyčiai buvo laikini.

Neatrodė, kad Teysuno turėjo įtakos žiurkių patinų ar patelių vaisingumui, tačiau vaistinio preparato vartojimas bet kuriuo metu po apvaisinimo lėmė žiurkių ir triušių vaisiaus išorinius, vidaus organų ir skeleto apsigimimus. Todėl yra didelė rizika, kad vartojant vaistinį preparatą klinikinėmis dozėmis, pasireiškė toksinis poveikis – visų pirma dėl tegafuro (5-FU) poveikio ir, kiek mažiau, dėl oteracilo poveikio.

Teysuno nesukėlė kancerogeninio poveikio nei žiurkėms, nei pelėms. Ames tyrimu Teysuno mutageniškumo neaptikta. Teysuno buvo klastogeniškas *in vitro* atliktame tyrime naudojant kininio žiurkėno plaučių ląsteles ir silpnai klastogeniškas *in vivo* tyrime pelės kaulų čiulpuose.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Laktozė monohidratas  
Magnio stearatas

#### Kapsulės apvalkalas

Želatina  
Titano dioksidas (E171)  
Natrio laurilsulfatas  
Talkas

#### Spausdinimo rašalas

Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Indigokarminas (E 132)  
Karnaubo vaškas  
Balintas šelakas  
Glicerolio monooleatas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui nereikia specialių laikymo sąlygų nereikia.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PCTFE/PVC/Al nepermatomose lizdinėse plokštelėse yra 14 kapsulių. Arba 42 kapsulės, arba 84 kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Baigus tvarkyti kapsules, reikia nusiplauti rankas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2011 kovo 14 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2015 lapkričio 19 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas.

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas RVP turi būti pateikiamas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**



## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ PAKUOTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kietosios kapsulės  
tegafuras / gimeracilas / oteracilas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 15 mg tegafuro, 4,35 mg gimeracilo ir 11,8 mg oteracilo (kalio druskos pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra laktozės.

Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietosios kapsulės

42 kapsulės  
84 kapsulės  
126 kapsulės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

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

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Nordic Group B.V.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ PAKUOTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kietosios kapsulės  
tegafuras / gimeracilas / oteracilas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg tegafuro, 5,8 mg gimeracilo ir 15,8 mg oteracilo (kalio druskos pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra laktozės.

Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietosios kapsulės

42 kapsulės

84 kapsulės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

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

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

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

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Nordic Group B.V.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kietosios kapsulės**  
tegafuras / gimeracilas / oteracilas  
(tegafurum / gimeracilum / oteracilum)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Teysuno ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Teysuno
3. Kaip vartoti Teysuno
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Teysuno
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Teysuno ir kam jis vartojamas

Teysuno sudėtyje yra veikliųjų medžiagų tegafuro, gimeracilo ir oteracilo.

Teysuno priklauso fluoropirimidino grupės vadinamiems antinavikiniam vaistams, stabdantiems vėžinių ląstelių augimą.

Gydytojai Teysuno skiria suaugusiesiems:

- išplitusiam skrandžio vėžio gydymui ir jis vartojamas kartu su kitu priešvėžiniu vaistu cisplatina;
- išplitusio (metastazavusio) storosios žarnos vėžio, kai negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu (vaistu nuo vėžio, priklausančio tai pačiai grupei, kaip Teysuno) dėl pasireiškusio šalutinio poveikio plauštakų ir pėdų odai (plauštakų ir pėdų sindromo) ar širdžiai, gydymui. Šiems pacientams Teysuno skiriamas vienas arba derinant su kitais priešvėžiniais vaistais.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Teysuno

##### Teysuno vartoti negalima

- jeigu yra alergija tegafurui, gimeracilui, oteracilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate kitą fluoropirimidino grupės priešvėžinį preparatą, pavyzdžiui, fluorouracilą ir kapecitabiną, arba patyrėte sunkias ir netikėtas reakcijas į fluoropirimidinus;
- jeigu Jums yra nustatytas visiškas fermento DPD (dihidropirimidino dehidrogenazės) aktyvumo nebuvimas;
- jeigu esate nėščia arba žindote;
- jeigu yra sunkių kraujo sutrikimų;
- jeigu yra inkstų liga, dėl kurios reikia dializės;
- jeigu dabar esate gydomas ar per pastarąsias 4 savaites buvote gydomas brivudinu, kaip sudedamąja *herpes zoster* (vėjaraupių ar juostinės pūslelinės) gydymo dalimi.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Teysuno, jeigu Jums yra:

- kraujo sutrikimų;
- inkstų liga;

- skrandžio ir / ar žarnyno problemų, tokių, kaip skausmas, viduriavimas, vėmimas ir dehidracija;
- akių sutrikimų, tokių, kaip „akių sausmė“ arba padidėjęs ašarojimas;

- dabar esanti ar buvusi hepatito B infekcija kepenyse, nes Jūsų gydytojas gali norėti Jus atidžiau stebėti;
- jeigu Jums yra nustatyta dalinė fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) aktyvumo stoka;
- jei šeimos nariui nustatyta dalinė ar visiška fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka.

**DPD stoka:** DPD stoka yra genetinė būklė, kuri paprastai nėra susijusi su sveikatos sutrikimais, nebent Jūs vartojate tam tikrus vaistus. Jei Jums yra DPD stoka ir vartojate Teysuno, Jums yra padidėjusi sunkaus šalutinio poveikio (išvardyto 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“) rizika. Prieš pradėdant gydymą rekomenduojama Jus iširti dėl DPD stokos. Jei fermento aktyvumas nėra, Teysuno vartoti negalima. Jei fermento aktyvumas sumažėjęs (dalinė stoka), gydytojas gali skirti mažesnę dozę. Net jei Jūsų DPD stokos tyrimo rezultatai neigiami, vis tiek gali pasireikšti sunkus ir gyvybei pavojingas šalutinis poveikis.

### **Vaikams ir paaugliams**

Teysuno nerekomenduojama jaunesniems kaip 18 metų vaikams.

### **Kiti vaistai ir Teysuno**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

**Jums negalima vartoti brivudino (antivirusinio vaisto juostinės pūslelinės ar vėjaraupių gydymui) tuo pačiu metu vartojant Teysuno (įskaitant pertauką tarp gydymo, kada nevartojate Teysuno kapsulių). Jeigu Jūs vartojate bivudiną, turite daryti 4 savaitių pertrauką po gydymo pabaigos ir tada pradėti vartoti Teysuno. Taip pat žiūrėkite skyrių „Teysuno vartoti negalima“.**

Taip pat, turite būti ypač atsargūs, jeigu vartojate:

- kitus fluoropirimidino pagrindo vaistus, pavyzdžiui, priešgrybelinį vaistą flucitoziną. Teysuno negali būti pakaitalu kitiems geriamiesiems fluoropirimidino grupės vaistams;
- fermento CYP2A6, aktyvinančio Teysuno, inhibitorius, pvz., tranilciprominą ir metoksaleną;
- folio rūgštį (dažnai vartojama chemoterapijos metu kartu su metotreksatu);
- kraują skystinančius preparatus: kumarino grupės antikoagulantus, pvz., varfariną;
- vaistus nuo traukulių ar drebulio, pvz., fenitoiną;
- vaistus, kuriais gydoma podagra, pvz., alopurinolį.

### **Teysuno vartojimas su maistu ir gėrimais**

Teysuno reikia vartoti ne mažiau kaip viena valanda prieš arba viena valanda po valgymo.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Prieš pradėdant vartoti vaistą turite pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei esate nėščia, manote, kad esate nėščia arba ketinate pastoti. Teysuno vartoti draudžiama, jeigu esate nėščia arba manote, kad esate nėščia.

Vartojant Teysuno ir 6 mėnesius po gydymo šiuo vaistu turite naudoti kontraceptines priemones. Jeigu šiuo laikotarpiu pastojate, turite apie tai pasakyti gydytojui.

Jeigu vartojate Teysuno, žindyti draudžiama.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Būkite atsargūs vairuodami arba valdydami mechanizmus, nes Teysuno Jums gali sukelti nuovargį, pykinimą, vaizdo ryškumo sumažėjimą. Jeigu kyla abejonių, pasitarkite su gydytoju.

**Teysuno sudėtyje yra laktozės** (vienos iš cukraus rūšių). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### 3. Kaip vartoti Teysuno

Teysuno visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją.

Jūsų gydytojas pasakys, kokią dozę vartoti, kada ir kiek laiko ją vartoti. Teysuno dozę Jums nustatys gydytojas pagal Jūsų ūgį ir svorį. Gydytojas gali sumažinti dozę, jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis.

Teysuno kapsules reikia praryti užsigeriant vandeniu ne mažiau kaip 1 valanda prieš arba 1 valanda po valgio. Teysuno reikia gerti du kartus per parą (ryte ir vakare).

#### Skrandžio vėžys:

Teysuno kapsulės paprastai geriamos 21 parą, po to daroma 7 parų pertrauka (kapsulės negeriamos). Šis 28 parų laikotarpis sudaro vieną gydymo ciklą. Ciklai kartojami.

Teysuno yra skiriamas su kitu vaistu nuo vėžio – cisplatina. Cisplatinos nustojama vartoti po 6 gydymo ciklų. Teysuno vartojimas gali būti tęsiamas po cisplatinos vartojimo nutraukimo.

#### Išplitęs storosios ar tiesiosios žarnos vėžys:

Įprastai Teysuno kapsulės vartojamos 14 dienų, po to daroma 7 dienų pertrauka (per ją kapsulių nevartojama). Šis 21 dienos laikotarpis vadinamas gydymo ciklu. Ciklai kartojami.

Atsižvelgiant į jums skiriamą gydymą, Teysuno gali būti skiriamas kartu su kitais priešvėžiniais vaistais (cisplatina, oksaliplatina, irinotekanu ar bevacizumabu).

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Teysuno dozę?**

Jeigu pavartojote daugiau kapsulių nei reikėjo, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti Teysuno**

Visų pirma, negerkite praleistos dozės ir negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Vietoj to, tęskite įprastos dozės vartojimą pagal grafiką ir pasitikrinkite su savo gydytoju.

#### **Nustojus vartoti Teysuno**

Gydymo Teysuno sustabdymas šalutinio poveikio nesukelia. Jeigu vartojate kraują skystinančius preparatus arba preparatus nuo traukulių, nustojus vartoti Teysuno Jūsų gydytojui gali prireikti pakoreguoti Jūsų vaistų dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuriuos simptomus patys pacientai lengvai atpažįsta kaip šalutinį poveikį, o kiti simptomai nustatomi tik pagal kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas aptars su Jumis ir paaiškins galimą gydymo riziką ir naudą.

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

##### **- Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas**

- Jeigu viduriuojate dažniau nei 4 kartus per dieną arba vidurnaktį, ar Jums pasireiškia burnos skausmas, lydymas viduriavimo, **nustokite gerti Teysuno ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**
- Jeigu viduriuojate, stenkitės nevalgyti daug ląstelienos turinčio, riebaus ir aštraus maisto.
- Tarp valgymų gerkite daug skysčių, kad atstatytumėte skysčių pusiausvyrą ir išvengtumėte dehidracijos, kraujo tūrio sumažėjimo ir druskų ar cheminių medžiagų pusiausvyros sutrikimo kraujyje.
- Jeigu Jus pykina ir išvemiame vaisto dozę, pasakykite apie tai savo gydytojui. Negerkite

- papildomos dozės vietoj išsvetos dozės.
- Jeigu per 24 valandas vėmėte dažniau nei du kartus, **nustokite gerti Teysuno ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**
  - Kad galėtumėte kontroliuoti pykinimą ir vėmimą:
    - kai pykina, atsigulkite arba giliai pakvėpuokite;
    - stenkitės nedėvėti aptemptų drabužių.
- **Mažas raudonųjų kraujo kūnelių kiekis, lemiantis anemiją**

- Jums gali pasireikšti šie simptomai: rankų ir kojų šalimas, blyškumas, galvos svaigulys, nuovargis, dusulys.
- Jeigu patirsite bet kuriuos minėtus simptomus, stenkitės sunkiai nedirbti, pakankamai miegoti ir ilsėtis.
- **Mažas leukocitų kiekis**, lemiantis padidėjusią sunkių vietinių (pvz., burnos, plaučių, šlapimo organų) ar kraujo infekcijų riziką
  - Jums gali pasireikšti šie simptomai: karščiavimas, drebulys, kosulys, gerklės skausmas.
  - Jeigu pakyla 38,5 °C arba aukštesnė temperatūra, **nustokite gerti Teysuno ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**
  - Kad išvengtumėte infekcijos, venkite žmonių susibūrimų, grįžę namo skalaukite gerklę, plaukite rankas prieš valgį ir prieš bei pasinaudoję tualetu.
- **Mažas kraujo plokštelių skaičius**, lemiantis padidėjusią kraujavimo riziką
  - Jeigu kraujuoja iš odos, burnos (išsivalius dantis), nosies, kvėpavimo takų, skrandžio, žarnyno ir pan., **nustokite gerti Teysuno ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**
  - Kad užkirstumėte kelią kraujavimui, stenkitės sunkiai nedirbti ir intensyviai nesportuoti, kad apsaugotumėte nuo sužalojimų ir sumušimų. Dėvėkite laisvus drabužius, kad apsaugotumėte odą. Atsargiai valykite savo dantis ir prapūskite nosį.
- **Apetito netekimas (anoreksija)** gali sukelti svorio netekimą ir dehidraciją
  - Jeigu nevalgote ir/ar negeriate pakankamai vandens, gali atsirasti dehidracija.
  - Esant dehidracijai gali pasireikšti šie simptomai: burnos džiūvimas, silpnumas, odos sausumas, galvos svaigulys, mėšlungis.
  - Stenkitės dažnai ir po nedaug valgyti. Venkite riebaus ir stipraus kvapo maisto. Net jei nesate alkanas, valgykite kiek galite, kad išlaikytumėte gerą mitybą.
  - Jeigu jaučiatės pavargęs ir karščiuojate kartu su apetito netekimu, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Nerviniai sutrikimai**: galite jausti tirpimą, dilgčiojimą, skausmą, neįprastus pojūčius, raumenų silpnumą, drebulį arba judėjimo sutrikimus.
- **Silpnumas ir nuovargis**, kurie gali būti kitų vaistų sukeltas šalutinis poveikis.

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1–10 iš 100 žmonių):**

- **Nervai**: galvos skausmas, svaigulys, nemiga, skonio pokyčiai.
- **Akys**: akių problemos, diskomfortas dėl padidėjusio ar sumažėjusio ašarojimo, regėjimo problemos, sunkios ligos, pasireiškančios akių pūslelėmis, akies „odos“ paviršiaus nusitrynimu (ragenos erozija).
- **Ausys**: klausos problemos.
- **Kraujagyslės**: aukštas arba žemas kraujospūdis, kraujo krešuliai kojose ir plaučiuose.
- **Plaučiai ir nosies kanalai**: dusulys, kosulys.
- **Virškinimo traktas ir burna**: burnos džiūvimas, opos burnoje, gerklėje ir stemplėje, žagsėjimas, pilvo skausmas, nevirškinimas, skrandžio ar žarnyno uždegimas, skrandžio, plonosios ir storosios žarnos prakiurimas.
- **Kepenys**: pageltę akys ir oda, kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, pakitimai.
- **Oda**: plaukų slinkimas, niežulys, išbėrimas ar dermatitas, odos reakcija, odos sausumas, rankų ir kojų reakcija (rankų ir/ar kojų skausmas, tinimas ir paraudimas), pigmentinės odos dėmės.
- **Inkstai**: sumažėjęs šlapimo kiekis, kraujo tyrimų, atspindinčių inkstų veiklą, pakitimai, inkstų pakenkimas ir nepakankamumas.
- **Kita**: šiurpulys, svorio sumažėjimas, tam tikrų sričių patinimas ir raumenų, kaulų skausmas.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1–10 iš 1 000 žmonių):**

- **Psichika**: matymas ir girdėjimas to, ko nėra, asmenybės pokyčiai, negalėjimas sėdėti ramiai, sumišimas, nervuotumas, depresija, lytinė disfunkcija;
- **Nervai**: balso sutrikimas, nesugebėjimas pasakyti ir suprasti žodžius, atminties problemos, svyruojanti eiseną, pusiausvyros problemos, vienos pusės kūno silpnumas, mieguistumas, nervų uždegimas, iškreiptas kvapų pojūtis, smegenų disfunkcija, alpulis, sąmonės netekimas, insultas, priepuoliai.
- **Akys**: niežtinčios ir paraudę akys, alerginės akių reakcijos, viršutinio voko nusileidimas.

- **Ausys:** galvos sukimasis, ausų užsikimšimas, ausų diskomfortas;
- **Širdis:** neritmingas arba greitas širdies plakimas, skausmas krūtinėje, skysčių susikaupimas aplink širdį, širdies priepuolis, širdies nepakankamumas;
- **Kraujagyslės:** venų uždegimas, karščio pylimas;
- **Plaučiai ir nosies kanalai:** sloga, balso sutrikimas, nosies užsikimšimas, ryklės eritema, šienligė.
- **Virškinimo traktas ir burna:** skystis pilve, gastroezofaginis refliuksas, padidėjusi seilių sekrecija, padažnėjęs atsirūgimas ir raugčiojimas, lūpų uždegimas, virškinimo trakto sutrikimas, burnos skausmas, nenormalūs stemplės raumenų susitraukimai, skrandžio ir žarnyno užsikimšimas, skrandžio opa, retroperitoninė fibrozė, lengvai skylantys arba lūžtantys dantys, rijimo sunkumas, seilių liaukų sutrikimas, hemorojus.
- **Oda:** spalvos netekimas, odos lupimasis, padidėjęs kūno plaukuotumas, nagų susitraukimas, padidėjęs prakaitavimas.
- **Bendri:** pablogėjusi bendra būklė, padidėjęs svoris, injekcijos vietos paraudimas ir patinimas, vėžio skausmas ir kraujavimas, kelių organų nepakankamumas;
- **Kraujo tyrimų pokyčiai:** didelis cukraus kiekis kraujyje, didelis lipidų kiekis kraujyje, pasikeitęs kraujo krešėjimo laikas, padidėję kraujo ląstelių kiekis, mažas arba didelis baltymų kiekis.
- **Kiti:** dažnas šlapinimasis, kraujas šlapime, kaklo skausmas, nugaros skausmas, krūtų skausmas, raumenų įsitempimas arba jų spazmai, galūnių diskomfortas, raumenų silpnumas, sąnarių uždegimas ir skausmas.

**Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1–10 iš 10 000 žmonių) ir labai retas šalutinis poveikis (pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 žmonių):**

- ūmus kepenų nepakankamumas;
- kasos infekcinė liga;
- raumenų išsekimas;
- uoslės netekimas;
- alergija saulės šviesai;
- plačiai išplitęs kraujo krešėjimas ir kraujavimas;
- liga, pakenkianti smegenų baltąją medžiagą;
- sunki liga, pasireiškianti odos, burnos ir lyties organų pūslėtumu;
- pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas (reaktyvacija), jei anksčiau sirgote hepatitu B (kepenų infekcija).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

**Jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, nustokite vartoti Teysuno ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Teysuno**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant išorinės dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Teysuno sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra tegafuras, gimeracilas ir oteracilas.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 15 mg tegafuro, 4,35 mg gimeracilo ir 14,7 mg kalio oteracilo, atitinkančio 11,8 mg oteracilo (kalio druskos pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:  
Kapsulės turinys: laktozė monohidratas, magnio stearatas  
Kapsulės apvalkalą sudaro želatina, raudonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), natrio laurilsulfatas, talkas.  
Rašalas: raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132), karnaubo vaškas, balintas šelakas, glicerolio monooleatas.

### Teysuno išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kietosios kapsulės turi baltą korpusą ir tamsiai rudą dangtelį su pilku įspaudu „TC448“. Jos tiekiamos lizdinėse plokštelėse, kurių kiekvienoje yra po 14 kapsulių.

Kiekvienoje pakuotėje yra 42 kapsulės, 84 kapsulės arba 126 kapsulės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### 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

#### Luxembourg/Luxemburg



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Italia**  
Nordic Pharma

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

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

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

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

**Norge**  
Nordic Drugs  
Tlf: +46 40-36 66 00  
[info@nordicdrugs.no](mailto:info@nordicdrugs.no)

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

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

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

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

**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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kietosios kapsulės**  
tegafuras / gimeracilas / oteracilas  
(tegafurum / gimeracilum / oteracilum)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Teysuno ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Teysuno
3. Kaip vartoti Teysuno
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Teysuno
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Teysuno ir kam jis vartojamas

Teysuno sudėtyje yra veikliųjų medžiagų tegafuro, gimeracilo ir oteracilo.

Teysuno priklauso fluoropirimidino grupės vadinamiems antinavikiniam vaistams, stabdantiems vėžinių ląstelių augimą.

Gydytojai Teysuno skiria suaugusiesiems:

- išplitusiam skrandžio vėžio gydymui ir jis vartojamas kartu su kitu priešvėžiniu vaistu cisplatina;
- išplitusio (metastazavusio) storosios žarnos vėžio, kai negalima tęsti gydymo kitu fluoropirimidinu (vaistu nuo vėžio, priklausančio tai pačiai grupei, kaip Teysuno) dėl pasireiškusio šalutinio poveikio plaštakų ir pėdų odai (plaštakų ir pėdų sindromo) ar širdžiai, gydymui. Šiems pacientams Teysuno skiriamas vienas arba derinant su kitais priešvėžiniais vaistais.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Teysuno

##### Teysuno vartoti negalima

- jeigu yra alergija tegafurui, gimeracilui, oteracilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate kitą fluoropirimidino grupės priešvėžinį preparatą, pavyzdžiui, fluorouracilą ir kapecitabiną, arba patyrėte sunkias ir netikėtas reakcijas į fluoropirimidinus;
- jeigu Jums yra nustatytas visiškas fermento DPD (dihidropirimidino dehidrogenazės) aktyvumo nebuvimas;
- jeigu esate nėščia arba žindote;
- jeigu turite sunkių kraujo sutrikimų;
- jeigu yra inkstų liga, dėl kurios reikia dializės;
- jeigu dabar esate gydomas ar per pastarąsias 4 savaites buvote gydomas brivudinu kaip sudedamąja *herpes zoster* (vėjaraupių ar juostinės pūslelinės) gydymo dalimi.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Teysuno, jeigu Jums yra:

- kraujo sutrikimų;

- inkstų liga;
- skrandžio ir / ar žarnyno problemų, tokių, kaip skausmas, viduriavimas, vėmimas ir dehidracija;
- akių sutrikimų, tokių, kaip „akių sausmė“ arba padidėjęs ašarojimas;

- dabar esanti ar buvusi hepatito B infekcija kepenyse, nes Jūsų gydytojas gali norėti Jus atidžiau stebėti;
- jeigu Jums yra nustatyta dalinė fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) aktyvumo stoka;
- jei šeimos nariui nustatyta dalinė ar visiška fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka.

**DPD stoka:** DPD stoka yra genetinė būklė, kuri paprastai nėra susijusi su sveikatos sutrikimais, nebent Jūs vartojate tam tikrus vaistus. Jei Jums yra DPD stoka ir vartojate Teysuno, Jums yra padidėjusi sunkaus šalutinio poveikio (išvardyto 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“) rizika. Prieš pradėdant gydymą rekomenduojama Jus ištirti dėl DPD stokos. Jei fermento aktyvumas nėra, Teysuno vartoti negalima. Jei fermento aktyvumas sumažėjęs (dalinė stoka), gydytojas gali skirti mažesnę dozę. Net jei Jūsų DPD stokos tyrimo rezultatai neigiami, vis tiek gali pasireikšti sunkus ir gyvybei pavojingas šalutinis poveikis.

### **Vaikams ir paaugliams**

Teysuno nerekomenduojama jaunesniems kaip 18 metų vaikams.

### **Kiti vaistai ir Teysuno**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

**Jums negalima vartoti brivudino (antivirusinio vaisto juostinės pūslelinės ar vėjaraupių gydymui) tuo pačiu metu vartojant Teysuno (įskaitant pertauką tarp gydymo, kada nevartojate Teysuno kapsulių).**  
**Jeigu Jūs vartojate bivudiną, turite daryti 4 savaitių pertrauką po gydymo pabaigos ir tada pradėti vartoti Teysuno. Taip pat žiūrėkite skyrių „Teysuno vartoti negalima“.**

Taip pat, turite būti ypač atsargūs, jeigu vartojate:

- kitus fluoropirimidino pagrindo vaistus, pavyzdžiui, priešgrybelinį vaistą flucitoziną. Teysuno negali būti pakaitalu kitiems geriamiesiems fluoropirimidino grupės vaistams;
- fermento CYP2A6, aktyvinančio Teysuno, inhibitorius, pvz., tranilciprominą ir metoksaleną;
- folio rūgštį (dažnai vartojama chemoterapijos metu kartu su metotreksatu);
- kraują skystinančius preparatus: kumarino grupės antikoagulantus, pvz., varfariną;
- vaistus nuo traukulių ar drebulio, pvz., fenitoiną;
- vaistus, kuriais gydoma podagra, pvz., alopurinolį.

### **Teysuno vartojimas su maistu ir gėrimais**

Teysuno reikia vartoti ne mažiau kaip viena valanda prieš arba viena valanda po valgymo.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Prieš pradėdant vartoti vaistą turite pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei esate nėščia, manote, kad esate nėščia arba ketinate pastoti. Teysuno vartoti draudžiama, jeigu esate nėščia arba manote, kad esate nėščia.

Vartojant Teysuno ir 6 mėnesius po gydymo šiuo vaistu turite naudoti kontraceptines priemones. Jeigu šiuo laikotarpiu pastojate, turite apie tai pasakyti gydytojui.

Jeigu vartojate Teysuno, žindyti draudžiama.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Būkite atsargūs vairuodami arba valdydami mechanizmus, nes Teysuno galite Jums gali sukelti nuovargį, pykinimą, vaizdo ryškumo sumažėjimą. Jeigu kyla abejonių, pasitarkite su gydytoju.

### **Teysuno sudėtyje yra**

**Laktozės** (vienos iš cukraus rūšių). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### 3. Kaip vartoti Teysuno

Teysuno visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją.

Jūsų gydytojas pasakys, kokią dozę vartoti, kada ir kiek laiko ją vartoti. Teysuno dozę Jums nustatys gydytojas pagal Jūsų ūgį ir svorį. Gydytojas gali sumažinti dozę, jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis.

Teysuno kapsules reikia praryti užsigeriant vandeniu ne mažiau kaip 1 valanda prieš arba 1 valanda po valgio. Teysuno reikia gerti du kartus per parą (ryte ir vakare).

#### Skrandžio vėžys:

Teysuno kapsulės paprastai geriamos 21 parą, po to daroma 7 parų pertrauka (kapsulės negeriamos). Šis 28 parų laikotarpis sudaro vieną gydymo ciklą. Ciklai kartojami.

Teysuno yra skiriamas su kitu vaistu nuo vėžio – cisplatina. Cisplatinos nustojama vartoti po 6 gydymo ciklų. Teysuno vartojimas gali būti tęsiamas po cisplatinos vartojimo nutraukimo.

#### Išplitęs storosios ar tiesiosios žarnos vėžys:

Įprastai Teysuno kapsulės vartojamos 14 dienų, po to daroma 7 dienų pertrauka (per ją kapsulių nevartojama). Šis 21 dienos laikotarpis vadinamas gydymo ciklu. Ciklai kartojami.

Atsižvelgiant į jums skiriamą gydymą, Teysuno gali būti skiriama kartu su kitais priešvėžiniais vaistais (cisplatina, oksaliplatina, irinotekanu ar bevacizumabu).

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Teysuno dozę?**

Jeigu pavartojote daugiau kapsulių nei reikėjo, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti Teysuno**

Visų pirma, negerkite praleistos dozės ir negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Vietoj to, tęskite įprastos dozės vartojimą pagal grafiką ir pasitikrinkite su savo gydytoju.

#### **Nustojus vartoti Teysuno**

Gydymo Teysuno sustabdymas šalutinio poveikio nesukelia. Jeigu vartojate kraują skystinančius preparatus arba preparatus nuo traukulių, nustojus vartoti Teysuno Jūsų gydytojui gali prireikti pakoreguoti Jūsų vaistų dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuriuos simptomus patys pacientai lengvai atpažįsta kaip šalutinį poveikį, o kiti simptomai nustatomi tik pagal kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas aptars su Jumis ir paaiškins galimą gydymo riziką ir naudą.

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

##### **- Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas**

- Jeigu viduriuojate dažniau nei 4 kartus per dieną arba vidurnaktį, ar Jums pasireiškia burnos skausmas, lydymas viduriavimo, **nustokite gerti Teysuno ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**
- Jeigu viduriuojate, stenkitės nevalgyti daug ląstelienos turinčio, riebaus ir aštraus maisto.
- Tarp valgymų gerkite daug skysčių, kad atstatytumėte skysčių pusiausvyrą ir išvengtumėte dehidracijos, kraujo tūrio sumažėjimo ir druskų ar cheminių medžiagų

pusiausvyros sutrikimo kraujyje.

- Jeigu Jus pykina ir išvemiame vaisto dozę, pasakykite apie tai savo gydytojui. Negerkite papildomos dozės vietoj išvemtą dozę.
- Jeigu per 24 valandas vėmėte dažniau nei du kartus, **nustokite gerti Teysuno ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**
- Kad galėtumėte kontroliuoti pykinimą ir vėmimą:
  - kai pykina, atsigulkite arba giliai pakvėpuokite;

- stenkitės nedėvėti aptemptų drabužių.
- **Mažas raudonųjų kraujo kūnelių kiekis**, lemiantis anemiją:
  - Jums gali pasireikšti šie simptomai: rankų ir kojų šalimas, blyškumas, galvos svaigulys, nuovargis, dusulys.
  - Jeigu patirsite bet kuriuos minėtus simptomus, stenkitės sunkiai nedirbti, pakankamai miegoti ir ilsėtis.
- **Mažas leukocitų kiekis**, lemiantis padidėjusią sunkių vietinių (pvz., burnos, plaučių, šlapimo organų) ar kraujo infekcijų riziką
  - Jums gali pasireikšti šie simptomai: karščiavimas, drebulys, kosulys, gerklės skausmas.
  - Jeigu pakyla 38,5 °C arba aukštesnė temperatūra, **nustokite gerti Teysuno ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**
  - Kad išvengtumėte infekcijos, venkite žmonių susibūrimų, grįžę namo skalaukite gerklę, plaukite rankas prieš valgį ir prieš bei pasinaudoję tualetu.
- **Mažas kraujo plokštelių skaičius**, lemiantis padidėjusią kraujavimo riziką:
  - Jeigu kraujuoja iš odos, burnos (išsivalius dantis), nosies, kvėpavimo takų, skrandžio, žarnyno ir pan., **nustokite gerti Teysuno ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**
  - Kad užkirstumėte kelią kraujavimui, stenkitės sunkiai nedirbti ir intensyviai nesportuoti, kad apsisaugotumėte nuo sužalojimų ir sumušimų. Dėvėkite laisvus drabužius, kad apsaugotumėte odą. Atsargiai valykite savo dantis ir prapūskite nosį.
- **Apetito netekimas (anoreksija)** gali sukelti svorio netekimą ir dehidrataciją
  - Jeigu nevalgote ir/ar negeriate pakankamai vandens, gali atsirasti dehidracija.
  - Esant dehidratacijai gali pasireikšti šie simptomai: burnos džiūvimas, silpnumas, odos sausumas, galvos svaigulys, mėšlungis.
  - Stenkitės dažnai ir po nedaug valgyti. Venkite riebaus ir stipraus kvapo maisto. Netgi jei nesate alkanas, valgykite kiek galite, kad išlaikytumėte gerą mitybą.
  - Jeigu jaučiatės pavargęs ir karščiuojate kartu su apetito netekimu, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Nerviniai sutrikimai**
  - Galite jausti tirpimą, dilgčiojimą, skausmą, neįprastus pojūčius, raumenų silpnumą, drebulį arba judėjimo sutrikimus.
- **Silpnumas ir nuovargis**, kurie gali būti kitų vaistų sukeltas šalutinis poveikis.

#### Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1–10 iš 100 žmonių):

- **Nervai:** galvos skausmas, svaigulys, nemiga, skonio pokyčiai.
- **Akys:** akių problemos, diskomfortas dėl padidėjusio ar sumažėjusio ašarojimo, regėjimo problemos, sunkios ligos, pasireiškiančios akių pūslelėmis, akies „odos“ paviršiaus nusitrynimu (ragenos erozija).
- **Ausys:** klausos problemos.
- **Kraujagyslės:** aukštas arba žemas kraujospūdis, kraujo krešuliai kojose ir plaučiuose.
- **Plaučiai ir nosies kanalai:** dusulys, kosulys.
- **Virškinimo traktas ir burna:** burnos džiūvimas, opos burnoje, gerklėje ir stemplėje, žagsėjimas, pilvo skausmas, nevirškinimas, skrandžio ar žarnyno uždegimas, skrandžio, plonosios ir storosios žarnos prakiurimas.
- **Kepenys:** pageltę akys ir oda, kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, pakitimai.
- **Oda:** plaukų slinkimas, niežulys, išbėrimas ar dermatitas, odos reakcija, odos sausumas, rankų ir kojų reakcija (rankų ir/ar kojų skausmas, tinimas ir paraudimas), pigmentinės odos dėmės.
- **Inkstai:** sumažėjęs šlapimo kiekis, kraujo tyrimų, atspindinčių inkstų veiklą, pakitimai, inkstų pakenkimas ir nepakankamumas.
- **Kita:** šiurpulys, svorio sumažėjimas, tam tikrų sričių patinimas ir raumenų, kaulų skausmas.

#### Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1–10 iš 1 000 žmonių):

- **Psichika:** matymas ir girdėjimas to, ko nėra, asmenybės pokyčiai, negalėjimas sėdėti ramiai, sumišimas, nervuotumas, depresija, lytinė disfunkcija;



- **Nervai:** balso sutrikimas, nesugebėjimas pasakyti ir suprasti žodžius, atminties problemos, svyruojanti eiseną, pusiausvyros problemos, vienos pusės kūno silpnumas, mieguistumas, nervų uždegimas, iškreiptas kvapų pojūtis, smegenų disfunkcija, alpulis, sąmonės netekimas, insultas, priepuoliai.
- **Akys:** niežtinčios ir paraudę akys, alerginės akių reakcijos, viršutinio voko nusileidimas.
- **Ausys:** galvos sukimasis, ausų užsikimšimas, ausų diskomfortas;
- **Širdis:** neritmingas arba greitas širdies plakimas, skausmas krūtinėje, skysčių susikaupimas aplink širdį, širdies priepuolis, širdies nepakankamumas;
- **Kraujagyslės:** venų uždegimas, karščio pylimas;
- **Plaučiai ir nosies kanalai:** sloga, balso sutrikimas, nosies užsikimšimas, ryklės eritema, šienligė.
- **Virškinimo traktas ir burna:** skystis pilve, gastroezofaginis refluksas, padidėjusi seilių sekrecija, padažnėjęs atsirūgimas ir raugčiojimas, lūpų uždegimas, virškinimo trakto sutrikimas, burnos skausmas, nenormalūs stemplės raumenų susitraukimai, skrandžio ir žarnyno užsikimšimas, skrandžio opa, retroperitoninė fibrozė, lengvai skylantys arba lūžtantys dantys, rijimo sunkumas, seilių liaukų sutrikimas, hemorojus.
- **Oda:** spalvos netekimas, odos lupimasis, padidėjęs kūno plaukuotumas, nagų susitraukimas, padidėjęs prakaitavimas.
- **Bendri:** pablogėjusi bendra būklė, padidėjęs svoris, injekcijos vietos paraudimas ir patinimas, vėžio skausmas ir kraujavimas, kelių organų nepakankamumas;
- **Kraujo tyrimų pokyčiai:** didelis cukraus kiekis kraujyje, didelis lipidų kiekis kraujyje, pasikeitęs kraujo krešėjimo laikas, padidėję kraujo ląstelių kiekis, mažas arba didelis baltymų kiekis.
- **Kiti:** dažnas šlapinimasis, kraujas šlapime, kaklo skausmas, nugaros skausmas, krūtų skausmas, raumenų įsitempimas arba jų spazmai, galūnių diskomfortas, raumenų silpnumas, sąnarių uždegimas ir skausmas.

**Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1–10 iš 10 000 žmonių) ir labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 000 žmonių):**

- ūmus kepenų nepakankamumas;
- kasos infekcinė liga;
- raumenų išsekimas;
- uoslės netekimas;
- alergija saulės šviesai;
- plačiai išplitęs kraujo krešėjimas ir kraujavimas;
- liga, pakenkianti smegenų baltąją medžiagą;
- sunki liga, pasireiškianti odos, burnos ir lyties organų pūsletumu;
- pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas (reaktyvacija), jei anksčiau sirgote hepatitu B (kepenų infekcija).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

**Jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis, nustokite vartoti Teysuno ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema\***. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Teysuno**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Ant išorinės dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Teysuno vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Teysuno sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra tegafuras, gimeracilas ir oteracilas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg tegafuro, 5,8 mg gimeracilo ir 15,8 mg oteracilo (kalio druskos pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:  
Kapsulės turinys: laktozė monohidratas, magnio stearatas  
Kapsulės apvalkalą sudaro želatina, titano dioksidas (E171), natrio laurilsulfatas, talkas  
Rašalas: raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132), karnaubo vaškas, balintas šelakas, glicerolio monooleatas.

### Teysuno išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kietosios kapsulės turi baltą korpusą ir baltą dangtelį su pilku įspaudu „TC442“. Jos tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis, kurių kiekvienoje yra po 14 kapsulių.

Kiekvienoje pakuotėje yra 42 kapsulės arba 84 kapsulės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North  
Business Campus, Stamullen  
Co. Meath, K32 YD60  
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

Nordic Pharma  
Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224

### Lietuva

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

info@nordicpharma.be

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

info@nordicpharma.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

Nordic Drugs  
Tlf: +46 40-36 66 00  
[info@nordicdrugs.no](mailto:info@nordicdrugs.no)

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

vistor@vistor.is

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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](mailto:info@nordicpharma.ie)

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.