

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 15 mg tegafūra (*tegafur*), 4,35 mg gimeracila (*gimeracil*) un 11,8 mg oteracila (monokālija sāls veidā) (*oteracil*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 70,2 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Kapsulai ir necaurspīdīgs, balts korpuss un necaurspīdīgs, brūns vāciņš, kam ir uzdruka „TC448” pelēkā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Teysuno ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

- progresējoša kuņģa vēža ārstēšanai, lietojot to kombinācijā ar cisplatīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- kā monoterapija vai kombinācijā ar oksaliplatīnu vai irinotekānu, kopā ar bevacizumabu vai bez tā, tādu metastātiska kolorektālā vēža pacientu ārstēšanā, kuriem nav iespējams turpināt ārstēšanu ar citu fluorpirimidīnu palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds un asinsvadu toksicitātes dēļ, kas radusies adjuvantas vai metastātiskas slimības ārstēšanas laikā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Teysuno drīkst izrakstīt tikai kvalificēts ārsts, kuram ir pieredze vēža pacientu ārstēšanā ar pretaudzēju līdzekļiem.

Pacienti ir jāizsniedz ambulatorai ārstēšanai paredzētu pretvemšanas un pretcaurejas zāļu receptes.

Pacienta ķermeņa virsmas laukums (ĶVL) ir jāpārreķina un atbilstoši jāpielāgo Teysuno deva, ja pacienta ķermeņa masa palielinās vai samazinās par $\geq 10\%$ no ķermeņa masa, kas tika izmantots iepriekšējā ĶVL aprēķinā, un ir skaidrs, ka šīs izmaiņas nav saistītas ar šķidruma aizturi.

Devas

Progresējoša kuņģa vēža ārstēšanai, lietojot kombinācijā ar cisplatīnu

Ieteicamā Teysuno standarta deva, lietojot to kopā ar cisplatīnu, ir 25 mg/m² (izsakot pēc tegafūra satura) divas reizes dienā, no rīta un vakarā, 21 dienu pēc kārtas un pēc tam ievērojot 7 dienu pārtraukuma periodu (1 ārstēšanas cikls). Šo ārstēšanas ciklu atkārto ik pēc 4 nedēļām.

Standarta un samazinātās Teysuno un cisplatīna devas, kā arī Teysuno devu aprēķināšana atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam (ĶVL), lietojot to kombinācijā ar cisplatīnu, ir norādītas attiecīgi 1. un 2. tabulā.

Lietojot zāles šādā shēmā, ieteicamā cisplatīna deva ir 75 mg/m², ko ievada intravenozas infūzijas veidā, vienu reizi 4 nedēļās. Cisplatīna lietošana ir jāpārtrauc pēc 6 cikliem, nepārtraucot lietot Teysuno. Ja cisplatīna lietošanu pārtrauc ātrāk nekā pirms 6 cikliem, Teysuno var atsākt lietot vienu pašu tad, kad tiek izpildīti ārstēšanas atsākšanas kritēriji.

Pacienti, kuru ārstēšanā izmanto Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu, ir rūpīgi jānovēro, un regulāri jāveic laboratoriskie izmeklējumi, tai skaitā hematoloģiskās, aknu darbības, nieru darbības un seruma elektrolītu pārbaudes. Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja slimība progresē vai rodas nepanesama toksicitāte.

Par pirmsterapijas hiperhidratāciju skatīt cisplatīna zāļu aprakstu (ZA).

Teysuno devas progresējoša kuņģa vēža gadījumā

1. tabula. Standarta deva un devas samazināšana, kas piemērojama Teysuno un/vai cisplatīnam progresējoša kuņģa vēža gadījumā

Zāļu nosaukums	Standarta deva (mg/m ²)		1. devas samazināšana (mg/m ²)		2. devas samazināšana (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
un/vai					
cisplatīns	75	→	60	→	45
^a izsakot pēc tegafūra satura					

Teysuno devas aprēķini progresējoša kuņģa vēža gadījumā

2. tabula. Standarta un samazinātās devas aprēķini progresējoša kuņģa vēža gadījumā, kas veikti, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (m²)

Teysuno deva	Katra deva mg (katra deva) ^a	Kopējā dienas deva mg ^a	Kapsulu skaits katrai devai (2 devas dienā)	
Standarta deva ^a : 25 mg/m ²			15 mg kapsula ^a (brūna/balta)	20 mg kapsula ^a (balta)
ĶVL ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
ĶVL = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
ĶVL = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
ĶVL = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
ĶVL = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
ĶVL = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
ĶVL ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Pirmā devas samazināšana^a: līdz 20 mg/m²				
ĶVL ≤ 2,13 m ²	45	90	3	0
ĶVL = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
ĶVL = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
ĶVL = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
ĶVL ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Otrā devas samazināšana^a: līdz 15 mg/m²				
ĶVL ≤ 2,17 m ²	35	70	1	1
ĶVL = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
ĶVL = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1
ĶVL ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
Rēķinot ĶVL, aiz komata atstājiet divus decimālskaitļus.				
^a Izsakot pēc tegafūra satura				

Kā monoterapija vai kombinācijā ar oksaliplatīnu vai irinotekānu, kopā ar bevacizumabu vai bez tā, tādu metastātiska kolorektālā vēža pacientu ārstēšanai, kuriem nav iespējams turpināt ārstēšanu ar citu fluorpirimidīnu palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds toksicitātes dēļ

Piedāvātā monoterapijas deva metastātiska kolorektāla vēža gadījumā ir 30 mg/m² divas reizes dienā no 1. līdz 14. dienai ar vienu nedēļu ilgu pārtraukumu (\pm bevacizumabs 7,5 mg/kg 1. dienā). Kombinētas terapijas gadījumā (kopā ar oksaliplatīnu vai irinotekānu) ieteicamā deva ir 25 mg/m² divas reizes dienā no 1. līdz 14. dienai, pēc tam ievērojot vienu nedēļu ilgu pārtraukumu.

Teysuno devas metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

3.a tabula. Standarta deva un devas samazināšana, kas piemērojama monoterapijai ar Teysuno metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

Zāļu nosaukums	Standarta deva (mg/m ²)		1. devas samazināšana (mg/m ²)		2. devas samazināšana (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
a Izsakot pēc tegafūra satura.					

3.b tabula. Standarta deva un devas samazināšana, kas piemērojama kombinētai terapijai ar Teysuno metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

Zāļu nosaukums	Standarta deva (mg/m ²)		1. devas samazināšana (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,e}
un/vai			
Oksaliplatīns ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Irinotekāns ^{c,d}	150–225 ^f	→	g
^a Izsakot pēc tegafūra satura. ^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72. ^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885. ^d Österlund P, 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. <i>Manuscript Submitted 2021</i> . ^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388. ^f Kamēr irinotekāna labākā deva nav zināma un izmantotā deva, lietojot to kopā ar Teysuno, ir 150–225 mg/m ² , vissvarīgākā pieredze ir gūta, lietojot irinotekāna devu 180–200 mg/m ² ^g Nevar sniegt nekādus ieteikumus, un devas samazināšana ir atkarīga no sākuma devas			

Teysuno devas aprēķins metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

4. tabula. Standarta devas un samazinātās devas aprēķini metastātiska kolorektāla vēža gadījumā, kas veikti, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (m²)

Teysuno deva	Katra deva mg (katra devag) ^a	Kopējā dienas deva mg ^a	Kapsulu skaits katrai devai (2 devas dienā)	
Standarta deva ^a : 30 mg/m ²			15 mg kapsula ^a (brūna/balta)	20 mg kapsula ^a (balta)

ĶVL ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
ĶVL = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1
ĶVL = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
ĶVL = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
ĶVL = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1
ĶVL = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
ĶVL ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Pirmā devas samazināšana^a: līdz 25 mg/m²#				
ĶVL ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
ĶVL = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
ĶVL = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
ĶVL = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
ĶVL = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
ĶVL = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
ĶVL ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Otrā devas samazināšana^a: līdz 20 mg/m²				
ĶVL ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
ĶVL = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
ĶVL = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
ĶVL = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
ĶVL ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Rēķinot ĶVL, aiz komata atstājiet divus decimālskaitļus. ^a Izsakot pēc tegafūra satura. 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 # 25 mg/m ² ir standarta deva kombinētas terapijas gadījumā, lietojot kopā ar oksaliplafīnu vai irinotekānu				

Pielāgošana ārstēšanas laikā

Vispārēji

Toksicitāti, kas rodas Teysuno lietošanas rezultātā, ieteicams novērst ar simptomātisku ārstēšanu un/vai ārstēšanas pārtraukšanu, vai arī devas samazinājumu. Pacientiem, kuri lieto Teysuno, jābūt informētiem par risku un jāzina, ka vidējas vai smagas toksicitātes gadījumā nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu.

Devas, kuras tiek izlaistas toksicitātes dēļ, neaizstāj, un devu atkārtoti nelieto, ja pacientam pēc devas lietošanas rodas vemšana.

Pēc Teysuno devas samazināšanas to nedrīkst atkal palielināt.

Teysuno devas modificēšanas kritēriji

Devas modifikācija toksicitātes dēļ ir jāveic saskaņā ar 1., 3., 5., 6. un 7. tabulu. Toksicitātes gadījumā katrām zālēm ir pieļaujamas maksimāli divas secīgas devas samazināšanas, kā aprakstīts 1. tabulā, kas attiecas uz progresējoša kuņģa vēža ārstēšanu, un 3. tabulā, kas attiecas uz metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanu. Katrā samazināšanas reizē deva tiek samazināta par apmēram 20-25 %.

Sīkāku informāciju par Teysuno kapsulu skaitu, ko progresējoša kuņģa vēža gadījumā lieto katrā devas līmenī, skatīt 2. tabulā.

Sīkāku informāciju par Teysuno kapsulu skaitu, ko metastātiska kolorektāla vēža gadījumā lieto katrā devas līmenī, skatīt 4. tabulā. Minimālos kritērijus Teysuno lietošanas atsākšanai skatīt 8. tabulā.

Teysuno devas modifikāciju toksicitātes dēļ, lietojot to kopā ar cisplafīnu, var veikt divos veidos.

4 nedēļu ārstēšanas cikla laikā

Katrā ciklā Teysuno jālieto tikai no 1. līdz 21. dienai, t.i., zāles nedod laikā no 22. līdz 28. cikla dienai.

Ārstēšanas dienas, kurās zāles netika lietotas toksicitātes dēļ, netiek aizstātas.

Ārstēšanas cikla laikā deva jāpielāgo atsevišķi katrām zālēm, kuras var saistīt ar toksicitātes rašanos, ja šo atšķirību ir iespējams noteikt. Ja uzskata, ka abas zāles izraisa toksicitāti, vai atšķirību nav iespējams noteikt, deva jāsamazina abām zālēm saskaņā ar ieteicamo devas samazināšanas shēmu.

Uzsākot secīgos ārstēšanas ciklus

Ja ir indicēta ārstēšanas atlikšana ar Teysuno vai cisplatīnu, tad jāatliek abu zāļu lietošana līdz brīdim, kad panākta atbilstība kritērijiem, kas nepieciešami abu zāļu lietošanas atsākšanai, izņemot gadījumus, kad vienu zāļu lietošana ir pilnībā pārtraukta.

Teysuno devas modifikācija vispārēju nevēlamu blakusparādību gadījumā, izņemot gadījumus, kad rodas hematoloģiskā un nieru toksicitāte

5. tabula. Teysuno devas samazināšanas shēma vispārējas, ar ārstēšanu saistītas toksicitātes gadījumā, izņemot hematoloģisko un nieru toksicitāti

Toksicitātes pakāpe^a	Teysuno devas izmaiņas 21 dienas ārstēšanas ciklā	Teysuno devas pielāgošana nākamajai devai/nākamajam ciklam
1. pakāpe		
Visos gadījumos	Turpināt ārstēšanu ar tādu pašu devu	Nav
2. pakāpe^{b,c}		
Visos gadījumos	Pārtraukt ārstēšanu, līdz tiek sasniegta 0. vai 1. pakāpe	Nav
3. pakāpe vai augstāka^c		
Pirmais gadījums	Atlikt ārstēšanu, līdz tiek sasniegta 0. vai 1. pakāpe	Samazināt par 1 devas līmeni salīdzinājumā ar iepriekšējo līmeni
Otrais gadījums	Atlikt ārstēšanu, līdz tiek sasniegta 0. vai 1. pakāpe	Samazināt par 1 devas līmeni salīdzinājumā ar iepriekšējo līmeni
Trešais gadījums	Pārtraukt ārstēšanu	Pārtraukt ārstēšanu
^a Saskaņā ar ASV Nacionālā vēža institūta, Vēža ārstēšanas un novērtēšanas programmas vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE), versiju 3.0. ^b 2. pakāpes sliktas dūšas un/vai vemšanas gadījumos jālieto pretvemšanas līdzekļi pirms Teysuno terapijas atlikšanas. ^c Pēc ārstējošā ārsta ieskatiem pacienti var turpināt zāļu lietošanu, nesamazinot devu vai nepārtraucot ārstēšanu nevēlamu blakusparādību dēļ (neatkarīgi no pakāpes), ja ārsts uzskata, ka nevēlamās blakusparādības nevar kļūt nopietnākas vai dzīvībai bīstamas (piemēram, alopēcija, izmaiņas seksuālajā funkcijā un sausa āda).		

Devas modifikācija nieru toksicitātes gadījumā

Katra cikla 1. dienā, pirms tiek uzsākta ārstēšana, ir jānosaka kreatinīna klīrenss.

6. tabula. Teysuno un cisplatīna devas modifikācija, pamatojoties uz kreatinīna klīrensa rādītājiem ārstēšanas cikla sākumā

Kreatinīna klīrenss	Teysuno devas modifikācija ārstēšanas cikla sākumā	Cisplatīna devas modifikācija ārstēšanas cikla sākumā
≥50 ml/min	Deva netiek modificēta	Deva netiek modificēta
No 30 līdz 49 ml/min	Sākt ārstēšanu, samazinot devu par vienu līmeni	Sākt ārstēšanu ar cisplatīnu, samazinot devu par 50 % salīdzinājumā ar iepriekšējo ciklu

<30 ml/min ^a	Atlikt ārstēšanu, līdz tiek panākta atbilstība terapijas atsākšanas kritērijiem (≥ 30 ml/min), un tad atsākt ārstēšanu, samazinot devu par vienu līmeni	Atlikt ārstēšanu, līdz tiek panākta atbilstība terapijas atsākšanas kritērijiem (≥ 30 ml/min), un tad atsākt ārstēšanu, samazinot devu par 50 % salīdzinājumā ar iepriekšējo ciklu
^a Pacientiem ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min terapija nav ieteicama, ja vien ieguvumi no ārstēšanas ar Teysuno skaidri nepārsniedz riskus. Ieteikumus par pacientam piemērojamo devu skatīt " <u>Devas modifikācija īpašām pacientu grupām/nieru darbības traucējumi</u> ".		

Devas modifikācija hematoloģiskās toksicitātes gadījumā

7. tabula. Hematoloģiskā toksicitāte, kuru gadījumā Teysuno lietošana ir jāatliek

Vienības	Neitrofilie leukocīti	Trombocīti	Hemoglobīns	Teysuno devas modifikācija
SV	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Atlikt ārstēšanu, līdz tiek panākta atbilstība terapijas atsākšanas kritērijiem (skatīt 8. tabulu), un tad atsākt ārstēšanu, samazinot devu par vienu līmeni

Teysuno terapijas atsākšanas kritēriji

8. tabula. Minimālie kritēriji Teysuno terapijas atsākšanai pēc tās pārtraukšanas toksicitātes dēļ

Nehematoloģiskie	Hematoloģiskie
Sākotnējais stāvoklis vai 1. pakāpes toksicitāte	Trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$
Aprēķinātais kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min ^a	Neitrofilie leukocīti $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobīns $\geq 6,2$ mmol/l
Katra cikla pirmajā dienā, pirms tiek uzsākta ārstēšana, ir jāaprēķina kreatinīna klīrenss	
^a Pacientiem ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min terapija nav ieteicama, ja vien ieguvumi no ārstēšanas ar Teysuno skaidri nepārsniedz riskus. Ieteikumus par pacientam piemērojamo devu skatīt " <u>Devas modifikācija īpašām pacientu grupām/nieru darbības traucējumi</u> ".	

Devas modifikācija īpašām pacientu grupām

Nieru darbības traucējumi

- Viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss no 51 līdz 80 ml/min)

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem standarta devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss no 30 līdz 50 ml/min)

Ieteicamā standarta deva pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir 20 mg/m² divas reizes dienā (izsakot pēc tegafūra satura) (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktus).

- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss zem 30 ml/min)

Lai arī pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem sagaidāma apmēram tādi pati 5-FU iedarbība diennakts laikā, lietojot to devā 20 mg/m² vienu reizi dienā, kā pacientiem ar normālu nieru darbību, lietojot 30 mg/m² divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu), Teysuno lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama, jo iespējama lielāka asins un limfātiskās sistēmas blakusparādību sastopamība, ja vien ieguvumi no ārstēšanas skaidri nepārsniedz riskus (skatīt

4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Dati par Teysuno lietošanu pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, nav pieejami (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Abu indikāciju gadījumā pacientiem, kuri ir ≥ 70 gadus veci, standarta devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecākiem jutīgākiem pacientiem, kuriem ir metastātisks kolorektāls vēzis **un kuru ārstēšanu nevar turpināt ar citu fluorpirimidīnu palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds toksicitātes dēļ**, ieteicamā deva ir 20 mg/m² (izsakot pēc tegafūra satura) divas reizes dienā, no rīta un vakarā, 14 dienas pēc kārtas, pēc kurām jāievēro 7 dienas ilgs pārtraukums, kombinējot ar samazinātu oksaliplatīna devu (100 mg/m² 3 nedēļu cikla 1. dienā).

Aknu darbības traucējumi

Abu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem standarta devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Etniskā izcelsme

Abu indikāciju gadījumā pacientiem, kuru etniskā izcelsme ir no Āzijas valstīm, standarta devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Teysuno drošums un efektivitāte, lietojot to bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, nav noteikta. Dati nav pieejami. Šī iemesla dēļ Teysuno nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Lietošanas veids

Kapsulas ir jānorij kopā ar ūdeni vismaz vienu stundu pirms vai pēc ēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām (tegafūru, gimeracilu un oteracilu) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Anamnēzē smagas un negaidītas reakcijas uz fluorpirimidīna terapiju.
- Zināms pilnīgs dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.
- Smags kaulu smadzeņu nomākums (smaga leukopēnija, neitropēnija vai trombocitopēnija; skatīt 7. tabulu 4.2. apakšpunktā).
- Beigu stadijas nieru slimības pacienti, kuriem nepieciešama dialīze.
- Vienlaicīga citu fluorpirimidīnu lietošana kopā ar Teysuno.
- Nesen saņemta vai vienlaicīga ārstēšana ar brivudīnu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu par zāļu mijiedarbību).

- Kontrindikācijas cisplatīna, oksalipatīna, irinotekāna un bevacizumaba lietošanai skatīt atbilstošo zāļu aprakstā (ZA).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Devas ierobežojošā toksicitāte ietver caureju un dehidratāciju. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību ir atgriezeniskas, un tās var novērst ar simptomātiskas terapijas palīdzību, devas lietošanas pārtraukšanu un devas samazināšanu.

Kaulu smadzeņu nomākums

Ir ziņojumi, ka pacientiem, kuri lietoja Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu, tika novērots ar terapiju saistīts kaulu smadzeņu nomākums, ieskaitot neitropēniju, leukopēniju, trombocitopēniju, anēmiju un pancitopēniju. Pacienti ar samazinātu leukocītu skaitu ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas un citu ar neitropēniju saistīto komplikāciju risks, un jāārstē atbilstoši medicīniskajām indikācijām (piemēram, ar antibiotikām, granulocītu kolonijas stimulējošo faktoru [G-CSF]). Pacientiem ar samazinātu trombocītu skaitu ir paaugstināts asiņošanas risks, tādēļ viņi rūpīgi jānovēro. Deva jāmodificē tā, kā tas ieteikts 4.2. apakšpunktā.

B hepatīta reaktivācija

Teysuno lietošana B hepatīta vīrusa nēsātājiem, HBc antigēna negatīviem un HBc antivielas pozitīviem pacientiem vai HBs antigēna negatīviem un HBs antivielas pozitīviem pacientiem var izraisīt B hepatīta reaktivēšanos.

Pirms Teysuno lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. Pacientiem ar pozitīvu B hepatīta seroloģiju (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) pirms ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā HBV infekcijas tests ir pozitīvs, jākonsultējas ar aknu slimību un B hepatīta ārstēšanas speciālistiem. HBV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Teysuno, rūpīgi jānovēro terapijas laikā, vai nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi, un turpmākai uzraudzībai ieteicams veikt aknu funkcijas testus vai noteikt vīrusu marķierus.

Caureja

Rūpīgi jānovēro pacienti, kuriem ir caureja, un jādod šķidrums un elektrolītu aizstājēji, ja iestājas dehidratācija. Profilaktiskā ārstēšana caurejas gadījumā jāveic tā, kā tas ir indicēts. Parādoties caurejai, agrīni jāuzsāk standarta pretcaurejas terapija (piemēram, ar loperamīdu) un intravenoza šķidrumu/elektrolītu ievadīšana. Deva ir jāatliek/jāpielāgo tad, kad rodas 2. vai augstākas pakāpes caureja, un gadījumos, kad, neskatoties uz atbilstošu ārstēšanu, simptomi neizzūd.

Dehidratācija

Dehidratācija un jebkādi ar to saistītie elektrolītu traucējumi jānovērš vai jākorrigē pašā sākumā. Rūpīgi jānovēro pacienti, kuriem ir anoreksija, astēnija, slikta dūša, vemšana, caureja, stomatīts un kuņģa-zarnu trakta obstrukcija, vai nerodas dehidratācijas pazīmes. Dehidratācija ir strauji jānovērš ar rehidratācijas palīdzību vai citiem atbilstošiem līdzekļiem. Ja rodas 2. pakāpes (vai augstākas pakāpes) dehidratācija, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un dehidratācija jānovērš. Ārstēšanu nedrīkst atsākt, līdz dehidratācija un to izraisītie iemesli nav novērsti vai netiek adekvāti kontrolēti. Devas modifikācija pēc vajadzības ir jāveic gadījumos, kad rodas negaidītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru toksicitāte

Lietojot Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu, var rasties pārejoša glomerulārā filtrācijas ātruma samazināšanās, ko galvenokārt izraisa prerenāli faktori (piemēram, dehidratācija, elektrolītu līdzsvara traucējumi utt.). Pacientiem, kuri lietoja Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu, ir ziņots par 3. vai augstākas pakāpes nevēlamajām blakusparādībām, piemēram, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, samazināts kreatinīna klīrenss, toksiskā nefropātija un akūta nieru mazspēja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai noteiktu agrīnas nieru darbības izmaiņas ārstēšanas laikā, rūpīgi jākontrolē nieru darbības rādītāji (piemēram, seruma kreatinīns, kreatinīna klīrenss). Ja konstatē glomerulārās filtrācijas ātruma samazināšanos, Teysuno un/vai cisplatīna deva ir jāpielāgo atbilstoši 6. tabulā norādītajai informācijai un ir jāveic piemēroti atbalsta pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dehidratācija un caureja var paaugstināt nieru toksicitātes risku, lietojot cisplatīnu. Hiperhidratācija (forsētā diurēze) ir jāveic atbilstoši cisplatīna ZA, lai samazinātu ar cisplatīna lietošanu saistīto nieru toksicitātes risku.

Gimeracils palielina 5-fluoruracila (5-FU) iedarbību, inhibējot DPD, primāro 5-FU metabolisma enzīmu. Gimeracils galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm (skatīt 5.2. apakšpunktu); šī iemesla dēļ pacientiem ar nieru mazspēju gimeracila klīrenss caur nierēm ir samazināts, un līdz ar to ir pastiprināta 5-FU iedarbība. Var sagaidīt, ka, pastiprinoties 5-FU iedarbībai, palielināsies ar ārstēšanu saistītā toksicitāte (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Smagi nieru darbības traucējumi

Teysuno terapija nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo iespējamās biežākas asins un limfātiskās sistēmas blakusparādības, un iespējama negaidīti lielāka 5-FU iedarbība nieru darbības svārstību dēļ, ja vien ieguvumi no ārstēšanas skaidri nepārsniedz riskus (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Okulārā toksicitāte

Visbiežāk sastopamie, ar ārstēšanu saistītie okulārie traucējumi pacientiem, kuri lietoja Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu un kuri piedalījās pētījumos Eiropā/Amerikas Savienotajās Valstīs (ES/ASV), bija lakrimālie traucējumi (8,8 %), ieskaitot pastiprinātu asaru izdalīšanos, sausas acis un iegūtu dakriostenozi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lielākā daļa okulāro reakciju izzūd vai uzlabojas pēc terapijas pārtraukšanas un pareizas ārstēšanas (mākslīgo asaru iepilināšanas, antibiotiskiem acu pilieniem, stikla vai silikona caurulīšu implantācijas lakrimālajos punktos vai kanālos, un/vai briļļu izmantošanas kontaktlēcu vietā). Jācenšas nodrošināt agrīna okulāro reakciju atklāšana, tai skaitā jānodrošina agrīna oftalmologa konsultācija, ja parādās pastāvīgi vai redzi samazinoši okulāri simptomi, piemēram, asarošana vai radzenes simptomi.

Gadījumos, kad cisplatīna terapijas rezultātā rodas okulāri traucējumi, skatīt cisplatīna ZA.

Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulanti

Pacientiem, kuri saņem perorālu terapiju ar kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu, rūpīgi jākontrolē atbildes reakcija uz antikoagulantu (starptautiskais standartizētais protrombīna laika koeficients [INR] vai protrombīna laiks [PT]) un attiecīgi jāpielāgo antikoagulanta deva (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lietoja Teysuno, klīniskos pētījumos kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu lietošana bija saistīta ar palielinātu INR un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, noslieci uz asiņošanu, hematūriju un anēmiju.

Brivudīns

Brivudīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Teysuno. Pēc kapecitabīna mijiedarbības ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu. Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgām starplaikam starp ārstēšanas ar brivudīnu beigām un Teysuno terapijas uzsākšanu. Ārstēšanu ar brivudīnu var uzsākt 24 stundas pēc pēdējās Teysuno devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Netīšas brivudīna lietošanas gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Teysuno, jāuzsāk piemērotas darbības, lai samazinātu Teysuno toksicitāti. Ieteicams pacientu nekavējoties hospitalizēt. Jāuzsāk visi pasākumi, lai novērstu sistēmisku infekciju un dehidratāciju.

DPD inducētāji

Ja vienlaicīgi ar Teysuno tiek lietoti DPD inducētāji, 5-FU iedarbība var nesasniegt efektīvu līmeni. Taču tā kā pašlaik šādi DPD inducētāji nav zināmi, nav iespējams novērtēt DPD inducētāju un Teysuno mijiedarbību.

Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficīts

DPD aktivitāte nosaka 5-fluoruracila katabolisma ātrumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pacientiem ar DPD deficītu ir paaugstināts ar fluorpirimidīniem saistītais toksicitātes risks, tai skaitā, piemēram, stomatīta, caurejas, gļotādas iekaisuma, neitropēnijas un neirotoksicitātes risks.

Ar DPD deficītu saistītā toksicitāte parasti rodas ārstēšanas pirmā cikla laikā vai pēc devas paaugstināšanas.

Pilnīgs DPD deficīts

Pilnīgs DPD deficīts ir reti sastopams (0,01-0,5% baltās rases pārstāvjiem). Pacientiem ar pilnīgu DPD deficītu ir augsts dzīvībai bīstamas vai letālas toksicitātes risks, un viņus nedrīkst ārstēt ar Teysuno (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Daļējs DPD deficīts

Noteikts, ka daļējs DPD deficīts ietekmē 3-9% baltās rases pārstāvju. Pacientiem ar daļēju DPD deficītu ir paaugstināts smagas un iespējami dzīvībai bīstamas toksicitātes risks. Jāizvērtē sākumdevas samazināšana, lai ierobežotu šo toksicitāti. DPD deficīts jāuzskata par tādu parametru, kurš jāņem vērā kopā ar citiem ikdienas pasākumiem devas samazināšanai. Sākotnējās devas samazināšana var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti. Ja nopietnas toksicitātes nav, nākamās devas var paaugstināt, vienlaicīgi rūpīgi novērojot pacientu.

DPD deficīta noteikšana

Pirms uzsākt ārstēšanos ar Teysuno, ieteicams veikt fenotipa un/vai genotipa testus, neskatoties uz neskaidrībām attiecībā uz to, kādas ir labākās pirms ārstēšanas testēšanas metodes. Jāizvērtē piemērotākās klīniskās vadlīnijas.

Ja tas agrāk netika veikts, testēšana ir ieteicama pacientiem, kuriem palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds un asinsvadu toksicitātes dēļ tiek apsvērta iespēja mainīt ārstēšanu uz Teysuno no cita fluorpirimidīna, lai noteiktu, vai DPD fenotips un/vai genotips būtu varējis ietekmēt toksicitātes attīstību, lietojot citu fluorpirimidīnu.

DPD deficīta genotipiskais raksturojums

DPYD gēna reto mutāciju testēšana pirms ārstēšanas uzsākšanas var identificēt pacientus ar DPD deficītu.

Četri DPYD varianti – c.1905+1G>A [arī zināms kā DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 – var izraisīt DPD enzimatiskās aktivitātes pilnīgu zudumu vai samazināšanos. Citi reti varianti arī var būt saistīti ar paaugstinātu smagas vai dzīvībai bīstamas toksicitātes risku.

Ir zināms, ka noteiktas homozigotas vai noteikta tipa heterozigotas mutācijas DPYD gēna lokusā (piemēram, četru variantu kombinācijas ar vismaz vienu c.1905+1G>A vai c.1679T>G alēli) var izraisīt pilnīgu vai gandrīz pilnīgu DPD enzimatiskās aktivitātes trūkumu.

Pacientiem ar noteiktiem heterozigotiem DPYD variantiem (tai skaitā c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 variantiem) ir palielināts smagas toksicitātes risks, ja viņi tiek ārstēti ar fluorpirimidīniem.

DPYD gēna heterozigota c.1905+1G>A genotipa biežums baltās rases pacientiem ir apmēram 1%; c.2846A>T variantam – 1,1%; c.1236G>A/HapB3 variantam – 2,6-6,3% un c.1679T>G – no 0,07 līdz 0,1%.

Dati par šo DPYD variantu biežumu citās populācijās, izņemot baltās rases populāciju, ir ierobežoti. Pašlaik tiek uzskatīts, ka četri DPYD varianti (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3) praktiski nav Āfrikas (afroamerikāņu) vai Āzijas izcelsmes populācijās.

DPD deficīta fenotipiskais raksturojums

DPD fenotipiskajām raksturojumam ieteicams noteikt endogēnā DPD substrāta uracila (U) pirmsterapeitisko līmeni asins plazmā.

Paaugstinātas uracila pirmsterapeitiskā koncentrācijas ir saistītas ar paaugstinātu toksicitātes risku. Neskatoties uz neskaidrībām par uracila sliekšņiem, kas nosaka pilnīgu vai daļējo DPD deficītu,

uzskata, ka uracila līmenis asinīs ≥ 16 ng/ml un < 150 ng/ml liecina par daļējo DPD deficītu un ir saistīts ar paaugstinātu fluorpirimidīna toksicitātes risku. Uzskata, ka uracila līmenis asinīs ≥ 150 ng/ml liecina par pilnīgu DPD deficītu un ir saistīts ar dzīvībai bīstamas vai letālas fluorpirimidīna toksicitātes risku.

Mikrosatelītu nestabilitāte (MSI)

Teysuno nav pētīts kuņģa vēža pacientiem ar MSI. Saistība starp 5-FU jutīgumu un MSI kuņģa vēža pacientiem nav noskaidrota, tāpat nav skaidra saistība starp Teysuno un MSI kuņģa vēža pacientiem.

Glikozes/galaktozes nepanesība/malabsorbcija

Šīs zāles satur laktozi. Pacienti ar retu, iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nedrīkst lietot.

Citi iekšķīgi lietojami fluorpirimidīni

Informācijas par klīniskiem pētījumiem, kuros salīdzināts Teysuno un citi iekšķīgi lietojami 5-FU savienojumi, nav. Tāpēc Teysuno nevar izmantot kā citu iekšķīgi lietojamu 5-FU savienojumu aizstājēju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ne pieaugušajiem, ne bērniem nav veikti.

Brīvodīns

Ir ziņots par klīniski nozīmīgu brīvodīna un fluorpirimidīnu (piemēram, kapecitabīns, 5-fluorouracils, tegafūrs) mijiedarbību, kas radās brīvodīnam inhibējot dihidropirimidīna dehidrogenāzi. Šī mijiedarbība, kas izraisa palielinātu fluorpirimidīna toksicitāti, var būt letāla. Tādēļ brīvodīnu nedrīkst ordinēt vienlaicīgi ar Teysuno (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgam starplaikam starp ārstēšanas ar brīvodīnu beigām un Teysuno terapijas uzsākšanu. Ārstēšanu ar brīvodīnu var uzsākt 24 stundas pēc pēdējās Teysuno devas lietošanas.

Citas fluorpirimidīnu grupas zāles

Vienlaicīga lietošana kopā ar citām fluorpirimidīnu grupas zālēm, piemēram, kapecitabīnu, 5-FU, tegafūru vai flucitozīnu var izraisīt papildu toksicitāti, un šāda lietošana ir kontraindicēta. Starp Teysuno un citu fluorpirimidīnu lietošanu ir jābūt vismaz 7 dienu zāļu izvadīšanas periodam. Citu fluorpirimidīnu grupas zāļu aprakstā (ZA) aprakstītais zāļu izvadīšanas periods ir jāievēro, ja Teysuno jālieto pēc citām fluorpirimidīnu grupas zālēm.

CYP2A6 inhibitori

Tā kā CYP2A6 ir galvenais enzīms, kas nodrošina tegafūra pārvēršanu par 5-FU, nedrīkst vienlaicīgi lietot zināmu CYP2A6 inhibitoru un Teysuno, jo tas var samazināt Teysuno iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Folināts/folīnskābe

Dati par vienlaicīgu folīnskābes un Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu nav pieejami. Taču folināta/folīnskābes metabolīti veido trīskāršo struktūru ar timidilāta sintāzi un fluordeoksiuridīna monofosfātu (FdUMP), kas potenciāli palielina 5-FU citotoksiskumu. Ieteicams ievērot piesardzību, jo ir zināms, ka folīnskābe pastiprina 5-FU aktivitāti.

Nitroimidazoli, ieskaitot metronidazolu un misonidazolu

Dati par vienlaicīgu nitroimidazolu un Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu nav pieejami. Taču

nitroimidazoli var samazināt 5-FU klīrensu un tādējādi palielināt 5-FU līmeni plazmā. Ieteicams ievērot piesardzību, jo vienlaicīga lietošana var palielināt Teysuno toksicitāti.

Metotreksāts

Dati par vienlaicīgu metotreksāta un Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu nav pieejami. Taču metotreksāta poliglutamāts inhibē timidilāta sintāzi un dihidrofolāta reduktāzi, potenciāli palielinot 5-FU citotoksiskumu. Ieteicams ievērot piesardzību, jo vienlaicīga lietošana var palielināt Teysuno toksicitāti.

Klozapīns

Dati par vienlaicīgu klozapīna un Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu nav pieejami. Taču iespējamās papildinošās farmakodinamiskās ietekmes dēļ (mielotoksicitāte) ieteicams ievērot piesardzību, jo vienlaicīga lietošana var palielināt Teysuno hematoloģisko toksicitāti un tās smagumu.

Cimetidīns

Dati par vienlaicīgu cimetidīna un Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu nav pieejami. Taču vienlaicīga lietošana var samazināt klīrensu un šādā veidā palielināt 5-FU līmeni plazmā. Ieteicams ievērot piesardzību, jo vienlaicīga lietošana var palielināt Teysuno toksicitāti.

Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulanti

Teysuno pastiprināja kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu aktivitāti. Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu lietošana kopā ar Teysuno var paaugstināt asiņošanas risku, tāpēc jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fenitoīns

Fluorpirimidīni, lietojot tos vienlaicīgi ar fenitoīnu, var paaugstināt fenitoīna koncentrāciju plazmā, izraisot fenitoīna toksicitāti. Ieteicams regulāri kontrolēt fenitoīna līmeni asinīs/plazmā, ja Teysuno un fenitoīns tiek lietoti vienlaicīgi. Ja indicēts, fenitoīna deva jāpielāgo saskaņā ar fenitoīna zāļu aprakstu (ZA). Ja attīstās fenitoīna toksicitāte, jāveic atbilstoši pasākumi.

Citi

Saskaņā ar neklīniskiem datiem allopurinols var samazināt pretvēža iedarbību 5-FU fosforilācijas nomākuma dēļ. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas šā preparāta lietošanas ar Teysuno.

Ēdiens

Ja Teysuno lieto kopā ar ēdienu, samazinās oteracila un gimeracila iedarbība, šī iedarbība ietekmē oteracilu vairāk nekā gimeracilu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zāles jānorij kopā ar ūdeni vismaz vienu stundu pirms vai pēc ēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams izvairīties no grūtniecības šo zāļu lietošanas laikā.

Šo zāļu lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc Teysuno terapijas pārtraukšanas gan vīriešiem, gan sievietēm jālieto kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Teysuno ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Saņemti atsevišķi ziņojumi par augļa patoloģijām. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Tāpat kā citu fluorpirimidīnu lietošana, Teysuno lietošana dzīvniekiem izraisīja embrioletalitāti un augļa patoloģijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja pacientei Teysuno lietošanas laikā iestājas grūtniecība, ārstēšana ir jāpārtrauc, un pacientei ir jāizskaidro potenciālais risks auglim. Jāapsver iespēja saņemt ģenētiskās konsultācijas.

Barošana ar krūti

Teysuno ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai Teysuno un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par Teysuno un tā metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Teysuno bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Datu par Teysuno ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem, lietojot to kombinācijā ar cisplatīnu, nav. Neklīniski pētījumi parādīja, ka Teysuno neietekmē fertilitāti vīrišķā un sievišķā dzimuma žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lai iegūtu sīkāku informāciju par cisplatīna ietekmi uz fertilitāti, grūtniecību un zīdīšanu, skatīt cisplatīna ZA.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Teysuno mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo, lietojot Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu, bieži rodas tādas nevēlamas blakusparādības kā nogurums, reibonis, neskaidra redze un slikta dūša.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Teysuno un cisplatīna kombinētas lietošanas vispārējie drošuma rādītāji galvenokārt pamatojas uz klīnisko pētījumu datiem, kas iegūti 593 pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi, terapijā izmantojot iepriekš minēto shēmu. Vēl bez tam ir pieejami pēcreģistrācijas pieredzes dati par vairāk nekā 866 000 pacientiem Āzijā (galvenokārt Japānā).

593 pacientiem, kuri lietoja Teysuno kopā ar cisplatīnu, visbiežāk novērotās smagās blakusparādības (3. vai augstākas pakāpes ar vismaz 10% biežumu) bija neitropēnija, anēmija un nogurums.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētie virsraksti ir izmantoti, lai iedalītu blakusparādības pēc to biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts kā ļoti bieži, bieži un retāk, pamatojas uz biežumu 593 pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu. Medicīniski nozīmīgu retu un ļoti retu nevēlamo blakusparādību biežums noteikts, pamatojoties uz novērojumiem zāļu pēcreģistrācijas periodā vairāk nekā 866 000 pacientu Āzijā (galvenokārt Japānā), kuri saņēma ārstēšanu ar Teysuno. Katra blakusparādība ir norādīta tikai tajā kategorijā, kurā tā bija sastopama visbiežāk, un katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

9. tabula. Nevēlamās blakusparādības katrā sastopamības biežuma grupā to nopietnības samazināšanās secībā

Orgānu sistēmu klasifikācija ^a	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti/ļoti reti
Infekcijas un infestācijas			Neitropēniskā sepse, septisks šoks, sepse, infekcija, pneimoniya, bakterēmija, elpošanas ceļu infekcija, infekcija, augšējo elpošanas ceļu infekcija, akūts pielonefrīts, urīnceļu infekcija, faringīts, nazofaringīts, rinīts, zobu infekcijas, kandidoze, mutes herpes, paronihija, furunkuli	B hepatīta reaktivācija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Audzēja asiņošana, vēža sāpes	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija, leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija	Febriļa neitropēnija, limfopēnija	Pancitopēnija, pagarināts protrombīna laiks, palielināts starptautiskais standartizētais koeficients, hipoprotrombinēmija, saīsināts protrombīna laiks, granulocitose, leukocitose, eozinofīlija, limfocitose, samazināts monocītu skaits, palielināts monocītu skaits, trombocitēmija	Diseminēta intravazālā koagulācija
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināts jutīgums	
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Virsnieru asiņošana	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	Dehidratācija, hipokaliēmija, hiponatrēmija, hipokaliēmija, hipomagnēmija, hipoalbuminēmija, hiperkaliēmija	Hiperglikēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, hipo fosfatēmija, hiper magnēmija, podagra, hipoproteīnēmija, hiperglobulinēmija, hiperlipidēmija, samazinātas vielu uzņemšanas iespējas caur muti	
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Apjukuma stāvoklis, nemiers, personības izmaiņas, halucinācijas, depresija, nemiers, samazināta dzimumtieksme, seksuālās funkcijas samazināšanās	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifērā neiropātija	Reibonis, galvassāpes, disgeizija	Cerebrovaskulārs notikums, smadzenīšu infarkts, cerebrovaskulāri traucējumi, konvulsijas, išēmisks insults, samaņas zudums, hemiparēze, afāzija, ataksija, metaboliska encefalopātija, bezsamaņa, dzirdes nerva neirīts, atmiņas traucējumi, līdzsvara traucējumi, miegainība, trīce, ageizija, parosmija, dedzinoša sajūta, tīrpas	Leikoencefalopātija, ožas zudums
Acu bojājumi		Redzes traucējumi, lakrimāli traucējumi, konjunktivīts, acu bojājumi, radzenes bojājumi ^b	Alerģiska acu reakcija, acs plakstiņa noslīdējums, acs plakstiņa eritēma	

Orgānu sistēmu klasifikācija ^a	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti/ļoti reti
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi, kurlums	Vertigo, ausu aizlikums, nepatīkama sajūta ausīs	
Sirds funkcijas traucējumi			Sirds mazspēja, akūts miokarda infarkts, izsvīdums perikardā, ātriju fibrilācija, stenokardija, sirds fibrilācija, tahikardija, sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, dziļo vēnu tromboze, hipertensija	Cirkšņa artērijas tromboze, hipovolēmisks šoks, locekļu arteriāla tromboze, tromboze, pietūkums, iegurņa vēnas tromboze, tromboflebīts, flebīts, virspusējs flebīts, ortostatiska hipotensija, hematoma, hiperēmija, karstumviļņi	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa, deguna asiņošana, žagas, klepus	Plaušu embolija, elpošanas ceļu hemorāģija, aizdusa fiziskas slodzes gadījumā, faringolaringeālas sāpes, rinoreja, rīkles eritēma, alerģisks rinīts, disfonija, produktīvs klepus, aizlikts deguns	Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, stomatīts, kuņģa-zarnu trakta iekaisums, gāzu veidošanās, sāpes vēderā, disfāģija, nepatīkama sajūta vēderā, dispepsija, sausuma sajūta mutē	Kuņģa-zarnu trakta perforācija, ezofagīts, kuņģa-zarnu trakta infekcija, ileuss, kuņģa-zarnu trakta obstrukcija, ascīts, lūpu tūska, ezofageālas spazmas, kuņģa čūla, gastroezofageāla atvīļņa slimība, atvīļņa gastrīts, retroperitoneāla fibroze, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, anāla hemorāģija, hemoroīdi, pastiprināta siekalu izdalīšanās, rīstīšanās, siekalu dziedzeru darbības traucējumi, heilīts, aerofāģija, atraugāšanās, glosodīnija, sāpes mutē, zobu lūšana	Akūts pankreatīts, termināls ileīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hiperbilirubinēmija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	Aknu funkcionālo rādītāju novirzes no normas, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	Akūta aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms, izsitumi, ādas hiperpigmentācija, sausa āda, izteikta nieze, alopecija	Izsitumi ar ādas lobīšanos, ādas lobīšanās, nekrolītiska migrējoša eritēma, asiņaini pūšļi, alerģisks dermatīts, ādas reakcijas, aknes formas dermatīts, eritēma, palielināta nosliece uz zilumu veidošanos, purpura, hiperhidroze, svīšana naktī, nagu atrofija, pigmentācijas traucējumi, ādas krāsas zudums, hipertrihoze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensitivitātes reakcijas, nagu bojājumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Kaulu un muskuļu sāpes	Muskuļu spazmas, artralģija, sāpes ekstremitātēs, muguras sāpes, sāpes kaklā, sāpes kaulos, locītavu pietūkums, nepatīkama sajūta locēkļos, muskuļu sasprindzinājums, muskuļu stīvums	Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nieru mazspēja, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Toksiska nefropātija, oligūrija, hematūrija, nieru darbības traucējumi, polakiūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pazemināts kreatinīna līmenis asinīs	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Erektīla disfunkcija, krūšu jutīgums, sāpes krūšu galos	

Orgānu sistēmu klasifikācija ^a	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti/ļoti reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks, astēnija	Ģlotādas iekaisums, pireksija, ķermeņa masas samazināšanās, perifērā tūska, drebuļi	Multiorgānu mazspēja, funkcionālā stāvokļa pasliktināšanās, sāpes, tūska, sāpes krūtīs, nepatīkama sajūta krūšu zonā, vispārēja tūska, sejas tūska, lokāls pietūkums, lokalizēta tūska, ķermeņa masas pieaugums, pāragra piesātinājuma sajūta ēšanas laikā, aukstuma sajūta, reakcija injekcijas vietā, savārgums	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Kontūzija, kļūda zāļu lietošanā	
^a Nevēlamās blakusparādības, kas attiecināmas uz izmeklējumiem, ir pārnestas uz klīniski atbilstošu orgānu sistēmu, kas saistīta ar attiecīgo mērķa orgānu. Dažādi MedDRA vēlamie termini, ko uzskatīja par klīniski līdzīgiem, ir sagrupēti vienā terminā. ^b tai skaitā radzenes epitēlija defekts, radzenes erozija, radzenes bojājumi, radzenes apduļķošanās, radzenes perforācija, keratīts, punktveida keratīts, čūlains keratīts, limbālo cilmes šūnu deficīts, samazināts redzes asums, redzes traucējumi, neskaidra redze.				

Citi klīniskie pētījumi par Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu

Lai gan pētījumos par Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu, kas tika veikti Japānā, lietoja devas un dozēšanas shēmu, kas atšķiras no šajā instrukcijā norādītās lietošanas shēmas, šajos pētījumos iegūtais drošuma profils bija līdzīgs, un visbiežākā toksicitātes izpausme bija hematoloģiska, kuņģa-zarnu trakta, nespēks un anoreksija.

Pēcreģistrācijas novērošanā iegūtie dati par kuņģa vēža pacientiem

Teysuno drošuma profils pēcreģistrācijas drošuma novērošanas pētījumā Japānā 4 177 pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi, kuri saņēma ārstēšanu ar Teysuno, kopumā bija līdzīgs tam, ko novēro, lietojot šajā zāļu aprakstā norādīto shēmu (t.i., visbiežākās toksicitātes izpausmes bija leikopēnija, anoreksija un slikta dūša/vemšana).

Teysuno drošums metastātiska kolorektālā vēža pacientiem, kuriem nav iespējams turpināt ārstēšanu ar citu fluorpirimidīnu palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds un asinsvadu toksicitātes dēļ

Kohortu pētījumā 200 pacientiem ar dažādiem solīdiem audzējiem, 53 mCRC pacientu apakšgrupā, lielākā daļa no šiem mCRC pacientiem (92%), kuriem attīstījās sirds toksicitāte, saņemot ķīmijterapiju uz kapecitabīna vai 5-FU bāzes, varēja droši pāriet uz S-1 un turpināt ārstēšanos, un atkārtota sirds toksicitāte (1. pakāpe) tika novērota 8% pacientu. Citas nevēlamās blakusparādības laikā, kad šīs apakšgrupas pacienti tika ārstēti ar S-1, bija 3.–4. pakāpes hematoloģiskā toksicitāte 8% pacientu un nehematoloģiskas 2.–4. pakāpes blakusparādības 36% pacientu (neuropātija 15%, infekcija 7%, trombemboliski notikumi 6%, caureja 4%, slikta dūša 2%, palmāri plantāra eritrodizestēzija 2%).

Retrospektīvā kohortu pētījumā 47 metastātiska kolorektāla vēža pacientiem, kuri iekļauti Nīderlandes kolorektālā vēža reģistrā (PLCRC), pāreja uz S-1 kapecitabīna ierosinātas palmāri plantāras eritrodizestēzijas dēļ (n=36) vai sirds toksicitātes dēļ (n=10) samazināja palmāri plantāras eritrodizestēzijas smagumu vai pilnībā novērsa to S-1 lietošanas laikā, un netika saņemts neviens ziņojums par atkārtotas sirds toksicitātes gadījumiem nevienam no 10 pacientiem, kuru ārstēšana tika mainīta uz S-1 ar sirds darbību saistītu blakusparādību dēļ.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Okulārā toksicitāte

Ar ārstēšanu saistītās okulārās toksicitātes izpausmes ir sagrupētas šādā veidā: vienīgā 3. vai augstākas pakāpes nevēlamā blakusparādība bija samazināts redzes asums.

- Redzes traucējumi ietver nevēlamas blakusparādības, piemēram, neskaidru redzi, diplopiju, fotopsiju, samazinātu redzes asumu un aklumu.

- Lakrimālie traucējumi ietver tādas nevēlamas blakusparādības kā pastiprināta asaru izdalīšanās, sausās acs sindroms un iegūta dakriostenoze.

Redzes traucējumi ietver tādas nevēlamas blakusparādības kā acu nieze, okulārā hiperēmija, acu kairinājums, redzes traucējumi un svešķermeņa sajūta acī.

Neiropātija

Par centrālo un perifēro neiropātiju ir ziņots pacientiem, kuri saņēmuši ārstēšanu ar Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu. Jēdziens perifērā neiropātija ietver šādas nevēlamas blakusparādības: perifērā sensorā neiropātija, parestēzija, hipoestēzija, perifērā neiropātija, polineuropātija, neirotoksicitāte un dizestēzija.

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Lai noteiktu zāļu lietošanas drošību, tika salīdzināti 71 ≥ 70 gadus vecu pacientu (gados vecāku pacientu) rādītāji ar 450 < 70 gadus vecu pacientu rādītājiem, kuru ārstēšanā izmantoja Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu. FLAGS pētījuma dati liecina, ka visas 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības (62 % salīdzinājumā ar 52 %), visas nopietnās nevēlamās blakusparādības (30 % salīdzinājumā ar 19 %) un to pacientu skaits, kuriem ārstēšanu ar Teysuno un cisplatīnu bija priekšlaicīgi jāpārtrauc nevēlamo blakusparādību dēļ (21 % salīdzinājumā ar 12 %), bija daudz lielāks ≥ 70 gadus vecu pacientu grupā. Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka 5-FU iedarbība pastiprinās līdz ar vecumu, bet pastiprināšanās apjoms katram indivīdam bija atšķirīgs. Palielinoties vecumam, šīs izmaiņas bija saistītas ar izmaiņām nieru funkcijā, kas novērtēta ar kreatinīna klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dzimums

FLAGS pētījumā attiecībā uz drošību netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības starp vīriešiem (N=382) un sievietēm (N=139).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Salīdzinot 218 pacientus ar viegliem nieru darbības traucējumiem pirms ārstēšanas uzsākšanas (kreatinīna klīrenss no 51 līdz 80 ml/min) ar 297 pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas bija normāla nieru darbība (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min), FLAGS pētījumā atklāja, ka Teysuno terapijai kombinācijā ar cisplatīnu nav nekādu klīniski nozīmīgu lietošanas drošības atšķirību pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību.

Pētījumā, kas tika veikts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, visos ciklos un grupās visbiežāk tika ziņots par šādām blakusparādībām: caureja (57,6%), slikta dūša (42,4%), vemšana (36,4%), nogurums (33,3%) un anēmija (24,2%). Šajā pētījumā 7 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika ārstēti ar 20 mg/m² Teysuno divas reizes dienā, bet 7 pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem saņēma 20 mg/m² Teysuno vienu reizi dienā. Pirmajā ciklā devu ierobežojoša toksicitāte netika novērota ne pacientiem ar vidējiem, ne arī ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Asins un limfātiskās sistēmas traucējumu blakusparādības visos ciklos bija attiecīgi 28,6% pacientu ar vidējiem un 44,4% pacientu ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Vienam pacientam ar smagiem nieru darbības traucējumiem deva tika samazināta līdz 13,2 mg/m² vienu reizi dienā 12. cikla sākumā, 11. ciklā novēroto blakusparādību (2. pakāpes caureja) dēļ.

Pediātriskā populācija

Pētījumi par Teysuno lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar cisplatīnu pediātriskiem pacientiem nav veikti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu

ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā vienreizēji lietotā Teysuno deva bija 1400 mg; šim pacientam attīstījās leukopēnija (3. pakāpe). Ziņotās akūtas pārdozēšanas izpausmes ietver sliktu dūšu, vemšanu, caureju, gļotādas iekaisumu, kuņģa-zarnu trakta kairinājumu, asiņošanu, kaulu smadzeņu nomākumu un elpošanas mazspēju. Pārdozēšanas terapijā jāietver parastie terapeitiskie un atbalstošie medicīniskie pasākumi, kuru mērķis ir esošo klīnisko izpausmju koriģēšana un iespējamo komplikāciju rašanās novēršana.

Antidots, ko varētu lietot pārdozēšanas gadījumā, nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, antimetabolīti, ATĶ kods: L01BC53.

Darbības mehānisms

Teysuno ir fluorpirimidīna pretvēža zāles iekšķīgai lietošanai. Tās sastāv no trīs aktīvo vielu fiksētas devas kombinācijas – tegafūra, kas pēc absorbcijas tiek pārveidots par pretvēža vielu 5-FU; gimeracila, dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) inhibitora, kas nepieļauj organismam degradēt 5-FU, un oteracila, orotāta fosforibosiltransferāzes (OPRT) inhibitora, kas samazina 5-FU aktivitāti kuņģa-zarnu trakta gļotādā. Tegafūra, gimeracila un oteracila optimālā molārā attiecība tika noteikta 1:0,4:1, lai uzturētu 5-FU iedarbību un šādā veidā saglabātu pretvēža aktivitāti, vienlaicīgi samazinot toksicitāti, kas rodas, lietojot tikai 5-FU.

Tegafūrs ir 5-FU priekšzāles ar labu perorālu biopieejamību. Pēc iekšķīgas lietošanas, tegafūrs *in vivo* pakāpeniski tiek pārveidots par 5-FU, ko galvenokārt nodrošina enzīma CYP2A6 aktivitāte aknās. 5-FU metabolismu nodrošina aknu enzīms DPD. Šūnas iekšienē fosforilācijas rezultātā 5-FU tiek aktivizēts tā aktīvajā metabolītā 5-fluordeoksiuridīna monofosfātā (FdUMP). FdUMP un reducētais folāts piesaistās timidilāta sintāzei, izraisot trīskārša kompleksa veidošanos, kas inhibē DNS sintēzi. Vēl bez tam 5-fluoruridīna trifosfāts (FUTP) piesaistās RNS, izraisot RNS funkcijas pārtraukumus.

Gimeracils nomāc 5-FU metabolismu, atgriezeniski un selektīvi inhibējot DPD, primāro 5-FU metabolisko enzīmu, tādējādi tiek sasniegta lielāka 5-FU koncentrācija plazmā, lietojot mazāku tegafūra devu.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēts, ka pēc iekšķīgas lietošanas lielāka oteracila koncentrācija tika konstatēta kuņģa-zarnu trakta audos, bet salīdzinoši mazāka koncentrācija tika noteikta asinīs un audzēja audos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Devas paaugstināšanas pētījumā, kurā tika salīdzināta 5-FU panesība, lietojot Teysuno un tegafūru + gimeracilu (bez oteracila), 25 mg/m² devas līmeni nebija iespējams sasniegt bez oteracila, jo tegafūrs + gimeracils radīja devu ierobežojošu toksicitāti (3. pakāpes caureja 2 pacientiem un sirdsdarbības un elpošanas apstāšanās 1 pacientam). 5-FU farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas, lietojot kopā ar oteracilu vai bez tā.

Vidējā 5-FU maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un laukuma zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) rādītāji bija apmēram 3 reizes augstāki pēc Teysuno lietošanas salīdzinājumā ar rezultātu tikai pēc tegafūra lietošanas, neskatoties uz to, ka Teysuno deva bija 16 reizes mazāka (50 mg tegafūra) salīdzinājumā ar tegafūra lietošanu vienu pašu (800 mg), un to var attiecināt uz DPD inhibīciju

gimeracila ietekmē. Maksimālā uracila koncentrācija plazmā tika novērota pēc 4 stundām, un tā atgriezās sākotnējā līmenī apmēram 48 stundas pēc devas lietošanas, norādot, ka gimeracila radītais DPD nomākums ir atgriezenisks.

Pētījums par Teysuno ietekmi uz sirds repolarizāciju, ko veica pacientiem ar progresējošu vēzi, atbilda negatīvas izpētes definīcijai saskaņā ar Starptautiskās Harmonizācijas konferences (ICH) vadlīnijām. Netika novērota konsekventa saikne starp absolūtajām QTcF intervāla vērtībām vai izmaiņām, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem un maksimālo Teysuno sastāvdaļu koncentrāciju plazmā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

I fāzes pētījumi noteica pašreizējo lietošanas shēmu, izvērtējot Teysuno un cisplatīna kopējo iedarbību turpmāk norādītajās devās: 30 mg/m² un 60 mg/m² (novērotā devu ierobežojošā toksicitāte bija nespēks, caureja un dehidratācija); 25 mg/m² un 60 mg/m²; kā arī 25 mg/m² un 75 mg/m². Neskatoties uz to, ka, izmantojot pēdējo devu shēmu, neradās devu ierobežojošā toksicitāte, cisplatīna deva netika paaugstināta virs 75 mg/m².

III fāzes FLAGS pētījumā netika novērota acīmredzama saistība starp 5-FU AUC (Teysuno/cisplatīna grupa) un 5-FU koncentrāciju (5-FU/cisplatīna grupa) 1. cikla laikā un kopējās dzīvildzes (OS) vai dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) efektivitātes rādītājiem.

I fāzes pētījums tikai veikts, lai novērtētu Teysuno sastāvdaļu un metabolītu farmakokinētiku vēža pacientiem ar nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Šajā pētījumā pretaudzēja aktivitāte tika novērtēta pēc labākās kopējas audzēja atbildes reakcijas. Lielākajai daļai pacientu (70,4%) labākā atbildes reakcija bija „stabila slimība” (pamatojoties uz pētnieka novērtējumu, izmantojot RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – Atbildes reakcijas novērtēšanas kritēriji norobežotiem audzējiem) kritērijus), bet 29,6% pacientu labākā kopējā atbildes reakcija bija „progresējoša slimība”. Pirmajā ārstēšanas ciklā netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte.

Progresējošs kuņģa vēzis

Dati, kas iegūti daudzcentru, daudz nacionālā (izņemot Āziju), randomizētā, kontrolētā, atklāta marķējuma III fāzes klīniskajā pētījumā (FLAGS) atbalsta Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu progresējoša kuņģa vēža ārstēšanā. Šajā pētījumā 521 patients tika randomizēts, lai saņemtu ārstēšanu ar Teysuno (25 mg/m², lietojot to iekšķīgi katru dienu 21 dienas, kam sekoja 7 dienu pārtraukuma periods) un cisplatīnu (75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā vienu reizi 4 nedēļās), un 508 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu ārstēšanu ar 5-FU (1000 mg/m²/24 stundu laikā kā nepārtrauktu intravenozu infūziju no 1. līdz 5. dienai, ko atkārtoja ik pēc 4 nedēļām) un cisplatīnu (100 mg/m² kā intravenozu infūziju 1. dienā, ko atkārtoja reizi 4 nedēļās). Pacientu raksturojums parādīts 10. tabulā.

10. tabula. FLAGS pētījumā iekļauto pacientu demogrāfisko un terapijas sākotnējā stāvokļa rādītāju raksturojums

	Teysuno + cisplatīns 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + cisplatīns 100 mg/m ² (N= 508)
Dzimums, n (%)		
Vīrieši	382 (73)	347 (68)
Sievietes	139 (27)	161 (32)
Vecums, gadi		
Mediāna (diapazons)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rase, n (%)		
Baltie		
Melnādainie vai afroamerikāņi	447 (86)	438 (86)
Āzijas izcelsmes pacienti	5 (1,0)	7 (1,4)
Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji	4 (0,8)	4 (0,8)
Citi	4 (0,8)	6 (1,2)
Citi	61 (12)	53 (10)
Funkcionālais stāvoklis pēc ECOG, n (%)		

0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Primārā bojājuma atrašanās vieta, n (%)		
Kuņģis	438 (84)	417 (82)
Kuņģa–barības vada savienojums	82 (16)	88 (17)
Abi	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastātiskā slimība, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥2 metastāžu vietas	340 (65)	327 (64)

Izvērtējot kopējās dzīvildzes datus, kas bija primārais mērķa kritērijs, Teysuno lietošana kombinācijā ar cisplatīnu neuzrādīja sliktākus rezultātus kā 5-FU lietošana kombinācijā ar cisplatīnu (skatīt 11. tabulu). Primārās analīzes laikā kopējās dzīvildzes novērošanas mediāna pilnās analīzes kopā bija 18,3 mēneši.

11. tabula. Kopējā dzīvildze un dzīvildze bez slimības progresēšanas FLAGS pētījumā

Mērķa kritērijs Populācija	Teysuno+ cisplatīns		5-FU + cisplatīns		Riska attiecība [TI 95%]
	N	Mediāna [TI 95%], mēneši	N	Mediāna [TI 95%], mēneši	
Kopējā dzīvildze					
Ārstēt paredzēto pacientu skaits	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Pilnas analīzes kopa	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Dzīvildze bez slimības progresijas					
Pilnas analīzes kopa	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

TI = ticamības intervāls; Pilnas analīzes kopa = visi randomizētie, ārstētie pacienti, ko ietvēra analīzē (primārās analīzes populācija).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Teysuno visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās kuņģa adenokarcinomas ārstēšanā (informāciju par zāļu lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Metastātisks kolorektāls vēzis pacientiem pēc ārstēšanas maiņas uz Teysuno, ja nebija iespējams turpināt ārstēšanu ar citu fluorpirimidīnu palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds un asinsvadu toksicitātes dēļ

Eiropas kohortu pētījumā 200 pacientiem, kuru ārstēšana sirds toksicitātes dēļ tika mainīta no terapijas uz 5-FU vai kapecitabīna bāzes uz Teysuno terapiju, ir metastātiska kolorektāla vēža pacientu apakšgrupa (n=53). Šajā metastātiska kolorektāla vēža pacientu apakšgrupā lielākajai daļai pacientu (92%) varēja droši mainīt ārstēšanu uz Teysuno un turpināt ārstēšanu neatkarīgi no zāļu kombinācijām, un atkārtota sirds toksicitāte tika novērota 8% pacientu (visiem 1. pakāpe). 100% pacientu, kuriem tika mainīta ārstēšana, varēja pabeigt plānoto ķīmijterapiju. Turklāt kolorektāla vēža pacientiem, kuriem bija metastātiska slimība, kopējās dzīvildzes mediāna bija 26 mēneši (95% ticamības intervāls 22–31), un piecu gadu dzīvildzes rādītājs bija 12%.

Retrospektīvā kohortu pētījumā 47 metastātiska kolorektāla vēža pacientiem, kuri iekļauti Nīderlandes kolorektālā vēža reģistrā (PLCRC) un kuriem ārstēšana tika mainīta uz S-1 kapecitabīna izraisītas palmāri plantāras eritrodizestēzijas dēļ (n=36) vai sirds toksicitātes dēļ (n=10), laika mediāna no ārstēšanas sākšanas ar kapecitabīnu līdz pirmajai dokumentētajai slimības progresēšanai pēc ārstēšanas sākšanas ar S-1 bija 414 dienas (95% ticamības intervāls 332–568 dienas).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Teysuno vienreizējas un atkārtotas devas farmakokinētiku (FK) kombinācijā ar cisplatīnu izvērtēja trijos pētījumos. Papildus tika veikti astoņpadsmit FK pētījumi, izmantojot atbilstošo shēmu monoterapijā.

Visus pētījumus veica vēža pacientiem.

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 50 mg Teysuno devas lietošanas (izteikta pēc tegafūra satura) cilvēkiem (apmēram 30 mg/m² uz ķermeņa virsmas laukuma, kas tipiskam pacientam ir no 1,56 līdz 2,10 m²; N=14), Teysuno sastāvdaļu tegafūra, gimeracila un oteracila T_{max} mediāna bija attiecīgi 0,5, 1,0, un 2,0 stundas, AUC_{0-inf} un C_{max} vidējais ± standarta novirze (SN) tegafūram bija 14595 ± 4340 ng.h/ml un 1762 ± 279 ng/ml, gimeracilam bija 1884 ± 640 ng.h/ml un 452 ± 102 ng/ml, oteracilam - 556 ± 281 ng.h/ml un 112 ± 52 ng/ml. 5-FU T_{max} mediāna bija 2,0 stundas, vidējais AUC_{0-inf} un C_{max} bija 842 ± 252 ng.h/ml un 174 ± 58 ng/ml. Tegafūra, gimeracila, oteracila un 5-FU koncentrāciju bija iespējams noteikt 10 stundas pēc devas ievadīšanas. Pēc 30 mg/m² devas lietošanas, tegafūrs, gimeracils un oteracils sasniedz līdzsvara koncentrāciju vēlākais 8. dienā.

Pēc vairākkārtējas devas lietošanas (30 mg/m², izsakot pēc tegafūra satura, divas reizes dienā, 14 dienas; N=10), tegafūra, gimeracila un oteracila T_{max} mediāna bija attiecīgi 0,8, 1,0, un 2,0 stundas, atbilstošais vidējais ± SN AUC_(0-12h) un C_{max} tegafūram bija 19967 ± 6027 ng.h/ml un 2970 ± 852 ng/ml, gimeracilam bija 1483 ± 527 ng.h/ml un 305 ± 116 ng/ml, un oteracilam bija 692 ± 529 ng.h/ml un 122 ± 82 ng/ml. 5-FU T_{max} mediāna bija 2,0 stundas un vidējais AUC_(0-12h) un C_{max} attiecīgi bija 870 ± 405 ng.h/ml un 165 ± 62 ng/ml.

Lietojot Teysuno pēc ēšanas, oteracila AUC_{0-inf} samazinās par apmēram 71 %, bet gimeracila – par apmēram 25 % salīdzinājumā ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Vienlaicīga protonu sūkņa inhibitora (PPI) lietošana samazināja pārtikas ietekmi uz oteracila farmakokinētikas profilu, bet ne tik lielā mērā, lai pilnībā novērstu pārtikas ietekmi. 5-FU lietošana pēc ēšanas salīdzinājumā ar zāļu lietošanu tukšā dūšā samazināja AUC_{0-inf} par 15%, bet pārtika nekādi neietekmēja tegafūra efektivitāti (liecinot, ka to neietekmē pārtikas uzņemšana).

5-FU vidējais AUC_{0-inf} un C_{max} bija apmēram 3 reizes augstāks pēc Teysuno lietošanas (50 mg, izsakot pēc tegafūra satura), salīdzinot ar viena paša tegafūra lietošanu (800 mg), savukārt 5-FU metabolīta α-fluor-β-alanīna (FBAL) AUC_{0-inf} un C_{max} vērtības bija apmēram no 15 līdz 22 reizēm zemākas pēc Teysuno ievadīšanas, salīdzinot ar viena paša tegafūra lietošanu.

Teysuno oteracila sastāvdaļa neietekmēja 5-FU, tegafūra, gimeracila, FBAL vai uracila farmakokinētikas profilu. Gimeracila sastāvdaļa neietekmēja tegafūra farmakokinētikas profilu.

Izkliede

Oteracila, gimeracila, 5-FU un tegafūra saistīšanās ar proteīniem bija attiecīgi 8,4 %, 32,2 %, 18,4 %, un 52,3 % apjomā. Saistīšanās ar proteīniem cilvēka serumā nebija atkarīga no oteracila, gimeracila un 5-FU koncentrācijas robežās no 0,1 līdz 1,0 µg/ml, un no tegafūra koncentrācijas robežās no 1,2 līdz 11,8 µg/ml m.

Klīnisku datu par Teysuno radioaktīvi iezīmēto komponentu izkliedi nav. Neskatoties uz to, ka nav pieejami dati par intravenozu Teysuno lietošanu cilvēkiem, tā izklijes tilpumu var aptuveni noteikt pēc šķietamā izklijes tilpuma un urīna ekskrecijas datiem, kas tegafūram, gimeracilam un oteracilam attiecīgi bija 16 l/m², 17 l/m², un 23 l/m².

Biotransformācija

Galvenais tegafūra metabolisma ceļš ir 5-FU pārvēršanās aknās ar CYP2A6 palīdzību, savukārt gimeracils bija stabils cilvēka aknu homogenātā (S9 frakcija) ar adenoziņa 3'-fosfāta 5'-fosfosulfāta litija sāli (PAPS; sulfotransferāzes līdzfaktors) vai nikotīnamīda adenīna dinukleotīda fosfātu (NADPH). Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu rezultātiem, daļa oteracila kuņģa sulas iedarbībā neenzimātiski noārdās līdz 5-azauracilam (5-AZU), un pēc tam gremošanas traktā tiek pārvērsta par cianūrskābi (CA). 5-AZU un CA neinhibē OPRT enzīma aktivitāti. Tikai neliels oteracila daudzums tiek metabolizēts aknās to zemās caurlaidības dēļ.

In vitro novērtējums, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, liecināja, ka ne tegafūrs, ne gimeracils, ne arī oteracils inhibējoši ietekmi uz pārbaudīto citohroma P450 izoformu enzīmu aktivitāti (t.i.,

CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4).

In vitro novērtējums, izmantojot primārās cilvēka hepatocītu kultūras, liecināja, ka tegafūram (0,7-70 μM), gimeracilam (0,2-25 μM) un oteracilam (0,04-4 μM) ir neliela induktīva ietekme uz CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4/5 metabolisko aktivitāti, vai arī tās nav nemaz.

Klīniskos pētījumos, izmantojot uracila koncentrāciju plazmā, lai novērtētu DPD aktivitāti, pēc vienreizējas 800 mg tegafūra devas lietošanas nenovēroja nekādas būtiskas izmaiņas uracila koncentrācijā plazmā, savukārt pēc vienreizējas 50 mg Teysuno devas lietošanas uracila koncentrācija plazmā ievērojami paaugstinājās (norādot, ka gimeracils inhibē DPD). Gan pēc vienreizējas devas (50 mg), gan vairākkārtējas Teysuno devas (30 mg/m² divas reizes dienā) lietošanas cilvēkiem maksimālā uracila koncentrācija, kas atspoguļo DPD inhibēšanu, tika novērota apmēram 4 stundas pēc devas lietošanas. Līdzīgs inhibīcijas process tika novērots, lietojot vienreizējas un vairākkārtējas devas. Uracila koncentrācija plazmā atgriezās pie tā sākotnējiem rādītājiem apmēram 48 stundu laikā pēc devas lietošanas, tā norādot uz DPD inhibīcijas atgriezeniskumu, ko nodrošināja gimeracils.

Eliminācija

Cilvēkiem 5-FU šķietamais terminālās eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$) pēc Teysuno (satur tegafūru, 5-FU priekšzāles) lietošanas bija ilgāks (apmēram 1,6 – 1,9 stundas) nekā iepriekš ziņotais pēc 5-FU intravenozas ievadīšanas (no 10 līdz 20 minūtēm). Pēc vienreizējas Teysuno devas, $T_{1/2}$ rādītāji tegafūram bija robežās no 6,7 līdz 11,3 stundām, gimeracilam – no 3,1 līdz 4,1 stundai, bet oteracilam – no 1,8 līdz 9,5 stundām.

Pēc vienreizējas Teysuno devas lietošanas apmēram no 3,8 % līdz 4,2 % no ievadītā tegafūra, no 65 % līdz 72 % no ievadītā gimeracila un no 3,5 % līdz 3,9 % no ievadītā oteracila tika izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu. Kopā ar metabolītiem no 9,5 % līdz 9,7 % no ievadītā tegafūra urīnā izdalījās kā 5-FU un apmēram no 70 % līdz 77 % kā FBAL, kas kopumā veidoja apmēram no 83 % līdz 91 % no ievadītās Teysuno devas (kopā tegafūrs + 5-FU + FBAL). Pēc Teysuno lietošanas gimeracils nekādi neietekmēja tegafūra, FBAL un 5-FU nieru klīrensu, salīdzinot ar klīrensu pēc viena paša tegafūra lietošanas.

Linearitāte/nelinearitāte

Japānā veiktajā I fāzes pētījumā, kurā tika izmantotas 5 devu grupas, lietojot devas robežās no 25 līdz 200 mg/ķermeņa laukuma, novēroja devai proporcionālu tegafūra, gimeracila un oteracila iedarbības palielināšanos. Taču 5-FU iedarbībai bija tendence pastiprināties vairāk nekā proporcionāli, palielinoties tegafūra devai.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Teysuno sastāvdaļu un metabolītu populācijas FK analīzē tika izvērtēta dažādu faktoru ietekme, ieskaitot dzimumu, vecumu, pārtiku, etnisko izcelsmi (baltā rase salīdzinājumā ar Āzijas izcelsmes pacientiem), nieru darbību un aknu darbību 315 pacientiem. Nieru darbība, kā norādīja kreatinīna klīrenss, bija primārais faktors, kas ietekmēja gimeracila un 5-FU iedarbību. Nieru darbībai samazinoties, palielinājās 5-FU iedarbība līdzsvara koncentrācijā. Šī analīze arī parādīja, ka nosliece uz Teysuno farmakokinētikas izmaiņām, ko novēroja palielinoties vecumam, bija saistīta ar izmaiņām nieru darbībā, par ko liecināja kreatinīna klīrensa rādītāji.

Nieru darbības traucējumi

I fāzes Teysuno monoterapijas pētījumā, kurā tika pētīta sastāvdaļu un metabolītu farmakokinētika pacientiem ar normālu nieru darbību un nieru darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 51 līdz 80 ml/min), kas saņēma tādu pašu monoterapijas devu – 30 mg/m² divas reizes dienā (maksimālā pieļaujamā deva monoterapijas gadījumā) kā pacienti ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss >80 ml/min), 5-FU vidējais AUC_{0-inf} palielinājās salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem nieru darbība bija normāla. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 līdz 50 ml/min), kuri saņēma samazinātu devu – 20 mg/m² divas reizes dienā, nebija ievērojamas 5-FU vidējā AUC_{0-inf} palielināšanās salīdzinājumā ar

pacientiem, kuriem nieru darbība bija normāla. 5-FU iedarbības palielināšanās pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem šajā pētījumā kopā ar simulācijas rezultātiem šīs populācijas farmakokinētikas analīzē liecina, ka Teysuno deva 25 mg/m², ko lieto divas reizes dienā pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem, var sasniegt tādu 5-FU koncentrāciju plazmā, kas ir līdzīga koncentrācijai pacientiem ar normālu nieru darbību, kuri saņēma 30 mg/m² devu divas reizes dienā kā monoterapiju, kā arī tiem pacientiem, kuriem bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi un kas saņēma 20 mg/m² devu divas reizes dienā.

Pēc samazinātas Teysuno devas 20 mg/m² lietošanas vienu reizi dienā pacientu grupā ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens <30 ml/min) 5-FU vienreizējās devas AUC_{0-inf} un atkārtotu devu AUC_{0-τ} vērtības bija apmēram 2 reizes augstākas pacientu grupā ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientu grupu ar normālu nieru darbību, kas saņēma 30 mg/m² divas reizes dienā. Tādēļ sagaidāms, ka 5-FU dienas devas iedarbība abās grupās ir līdzīga, jo pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem zāļu dienas devas iedarbība ir novērtēta, pamatojoties uz Teysuno nozīmēšanu vienu reizi dienā, savukārt pacientiem ar normālu nieru darbību 5-FU dienas devas iedarbība ir novērtēta, pamatojoties uz Teysuno ievadīšanu divas reizes dienā. Tomēr jāatzīmē, ka 5-FU iedarbība pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem var būt mainīga un negaidīti augstāka nieru darbības svārstību dēļ.

Aknu darbības traucējumi

Nebija nekādu nozīmīgu 5-FU, tegafūra, gimeracila vai oteracila AUC atšķirību pēc vienreizējas vai vairākkārtējas Teysuno 30 mg/m² devas lietošanas divas reizes dienā pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kuriem aknu darbība bija normāla. Pēc vienreizējas devas ievadīšanas novēroja statistiski nozīmīgu 5-FU un gimeracila C_{max} samazināšanos pacientu grupai, kurai bija smagi aknu darbības traucējumi salīdzinājumā ar kontroles grupu, bet šo atšķirību nenovēroja pēc vairākkārtējas devas lietošanas.

Etniskās atšķirības

I fāzes pētījumā tika veikta Teysuno monoterapijas farmakokinētikas izpēte pacientiem no Āzijas valstīm (ķīnieši/malajieši) un baltās rases pacientiem (ASV). Atbilstoši pazeminātai CYP2A6 aktivitātei, ko novēroja pacientiem no Āzijas valstīm, tegafūra AUC₀₋₁₂ bija augstāks un T_{1/2} bija ilgāks pacientu grupai no Āzijas valstīm salīdzinājumā ar baltās rases pacientiem. Gimeracila un uracila AUC₀₋₁₂ vērtības abām grupām bija līdzīgas, kas norāda, ka DPD inhibīcijas process bija līdzīgs abām grupām - pacientiem no Āzijas valstīm un baltās rases pacientiem. 5-FU iedarbībā abās grupās netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības. Oteracila AUC₀₋₁₂ pacientu grupai no Āzijas valstīm bija apmēram divas reizes mazāks nekā baltās rases pacientiem, taču šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas to lielā mainīguma dēļ starp indivīdiem.

Pētījumi Japānas pacientiem norādīja uz CYP2A6*4 polimorfisma ietekmi uz Teysuno farmakokinētiku. Lai gan CYP2A6 atšķirības ir saistītas ar tegafūra farmakokinētisko mainīgumu, gimeracila AUC, ko ietekmē nieru darbība, ir galvenais 5-FU farmakokinētisko mainīgumu noteicošais faktors. III fāzes (FLAGS) pētījumos, tegafūra AUC bija ievērojami augstāks pacientiem ar CYP2A6*4 alēli, taču 5-FU netika konstatētas ievērojamas AUC un nevēlamo reakciju rašanās atšķirības. Tāpēc atšķirības CYP2A6 polimorfismā starp Āzijas un rietumvalstu populācijām nav noteicošais faktors MTD atšķirībās šo populāciju starpā. Lai gan ir pieejami ierobežoti dati par CYP2A6*4/*4 genotipu pacientiem no Japānas, kas tika ārstēti ar Teysuno, tie norāda uz ievērojamu 5-FU līmeņa pazemināšanos šajā subpopulācijā. Šai subpopulācijai nav iespējams sniegt ieteikumus par devu. Šī CYP2A6*4/*4 alēle nav tipiska baltās rases populācijai.

Pediātriskā populācija

Teysuno farmakokinētikas pētījumi pediātriskiem pacientiem nav veikti.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un mērkaķiem tika konstatētas izmaiņas, ko parasti saista ar pretvēža zāļu lietošanu – citotoksiska ietekme uz ātri dalošos šūnu populācijām,

piemēram, anēmija, imūnās un gremošanas sistēmas darbības samazināšanās, traucēta spermatoģenēze, kā arī vīrišķā un sievišķā dzimuma reproduktīvo orgānu atrofija.

Ārstēšana ar Teysuno izraisīja dažādu ietekmi uz žurku ādu (pēdas pamatnes un astes keratozi) un suņu ādu (ādas kreveles un eroziju). Turklāt pēc atkārtotas devas saņemšanas suņiem tika konstatēta ādas un acu hiperpigmentācija, kā arī radzenes necaurspīdīgums, un žurkām – katarakta. Šīs izmaiņas bija atgriezeniskas.

Teysuno neietekmē fertilitāti vīrišķā un sievišķā dzimuma žurkām, taču tā lietošana jebkurā laikā pēc apaugļošanās žurku un trušu embrijiem izraisīja dažādas ārējas, iekšējo orgānu un skeleta patoloģijas. Tāpēc, lietojot klīniskās devas, ir augsts toksicitātes risks, ko galvenokārt rada tegafūrs (5-FU) un mazākā mērā – oteracils.

Teysuno nebija kancerogēns ne žurkām, ne arī pelēm. *In vitro* pētījumos ar Eimsa testu Teysuno nebija mutagēns. Teysuno bija klastogēns *in vitro* pētījumos ar Ķīnas kāmju plaušu šūnām, un tas nelielā mērā bija klastogēns *in vivo* pētījumos ar peles kaulu smadzeņu šūnām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

Nātrija laurilsulfāts

Talks

Apdrukas tinte

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Indigo karmīns (E132)

Karnauba vasks

Balināts šellaks

Glicerīna monooleāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi PHTFE/PVH/Al blisteri, pa 14 kapsulām katrā. Katrs iepakojums satur 42, 84 vai 126 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pēc rīkošanās ar kapsulām ir jānomazgā rokas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiālie jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 14. marts
Pārreģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 20 mg tegafūra (tegafur), 5,8 mg gimeracila (gimeracil) un 15,8 mg oteracila (monokālija sāls veidā) (oteracil).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 93,6 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Kapsulai ir necaurspīdīgs, balts korpuss un necaurspīdīgs, balts vāciņš, kam ir uzdruka „TC442” pelēkā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Teysuno ir indicēts lietošanai pieaugušajiem:

- progresējoša kuņģa vēža ārstēšanai, lietojot to kombinācijā ar cisplatīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

- kā monoterapija vai kombinācijā ar oksaliplatīnu vai irinotekānu, kopā ar bevacizumabu vai bez tā, tādu metastātiska kolorektālā vēža pacientu ārstēšanā, kuriem nav iespējams turpināt ārstēšanu ar citu fluorpirimidīnu palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds un asinsvadu toksicitātes dēļ, kas radusies adjuvantas vai metastātiskas slimības ārstēšanas laikā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Teysuno drīkst izrakstīt tikai kvalificēts ārsts, kuram ir pieredze vēža pacientu ārstēšanā ar pretaudzēju līdzekļiem.

Pacientiem ir jāizsniedz receptes, lai aptiekās varētu iegādāties līdzekļus pret vemšanu un caureju.

Pacienta ķermeņa virsmas laukums (ĶVL) ir jāpārreķina un atbilstoši jāpielāgo Teysuno deva, ja pacienta ķermeņa masa palielinās vai samazinās par $\geq 10\%$ no ķermeņa masa, kas tika izmantots iepriekšējā ĶVL aprēķinā, un ir skaidrs, ka šīs izmaiņas nav saistītas ar šķidrums aizturi.

Devas

Progresējoša kuņģa vēža ārstēšanai, lietojot kombinācijā ar cisplatīnu

Ieteicamā Teysuno standarta deva, lietojot to kopā ar cisplatīnu, ir 25 mg/m^2 (izsakot pēc tegafūra satura) divas reizes dienā no rīta un vakarā, 21 dienu pēc kārtas un pēc tam ievērojot 7 dienu pārtraukuma periodu (1 ārstēšanas cikls). Šos ārstēšanas ciklus atkārto ik pēc 4 nedēļām.

Standarta un samazinātās Teysuno un cisplatīna devas, kā arī Teysuno devu aprēķināšana atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam (ĶVL) lietojot to kombinācijā ar cisplatīnu, ir norādītas attiecīgi 1. un 2. tabulā.

Lietojo zāles šādāshēmā, ieteicamā cisplatīna deva ir 75 mg/m^2 , ko ievada intravenozas infūzijas veidā

vienu reizi 4 nedēļās. Cisplatīna lietošana ir jāpārtrauc pēc 6 cikliem, nepārtraucot lietot Teysuno. Ja cisplatīna lietošanu pārtrauc ātrāk nekā pirms 6 cikliem, Teysuno var atsākt lietot vienu pašu tad, kad tiek izpildīti ārstēšanas atsākšanas kritēriji.

Pacienti, kuru ārstēšanā izmanto Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu, ir rūpīgi jānovēro, un regulāri jāveic laboratoriskie izmeklējumi, tai skaitā hematoloģiskās, aknu darbības, nieru darbības, un seruma elektrolītu pārbaudes. Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja slimība progresē vai rodas nepanesama toksicitāte.

Par pirmsterapijas hiperhidratāciju, skatīt cisplatīna zāļu aprakstu (ZA).

Teysuno devas progresējoša kuņģa vēža gadījumā

1. tabula. Standarta deva un devas samazināšana, kas piemērojama Teysuno un/vai cisplatīnam progresējoša kuņģa vēža gadījumā

Zāļu nosaukums	Standarta deva (mg/m ²)		1. devas samazināšana (mg/m ²)		2. devas samazināšana (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
un/vai					
cisplatīns	75	→	60	→	45
^a Izsakot pēc tegafūra satura					

Teysuno devas aprēķini progresējoša kuņģa vēža gadījumā

2. tabula. Standarta un samazinātās devas aprēķini progresējoša kuņģa vēža gadījumā, kas veikti, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (m²)

Teysuno deva	Katra deva mg (katra deva) ^a	Kopējā dienas deva mg ^a	Kapsulu skaits katrai devai (2 devas dienā)	
Standarta deva ^a : 25 mg/m ²			15 mg kapsula ^a (brūna/balta)	20 mg kapsula ^a (balta)
ĶVL ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
ĶVL = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
ĶVL = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
ĶVL = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
ĶVL = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
ĶVL = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
ĶVL ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Pirmā devas samazināšana^a: līdz 20 mg/m²				
ĶVL ≤ 2,13 m ²	45	90	3	0
ĶVL = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
ĶVL = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
ĶVL = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
ĶVL ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Otrā devas samazināšana^a: līdz 15 mg/m²				
ĶVL ≤ 2,17 m ²	35	70	1	1
ĶVL = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
ĶVL = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1
ĶVL ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
Rēķinot ĶVL, aiz komata atstājiet divus decimālskaitļus.				
^a Izsakot pēc tegafūra satura				

Kā monoterapija vai kombinācijā ar oksaliplatīnu vai irinotekānu, kopā ar bevacizumabu vai bez tā, tādu metastātiska kolorektālā vēža pacientu ārstēšanai, kuriem nav iespējams turpināt ārstēšanu ar citu fluorpirimidīnu palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds toksicitātes dēļ

Piedāvātā monoterapijas deva metastātiska kolorektāla vēža gadījumā ir 30 mg/m² divas reizes dienā no 1. līdz 14. dienai ar vienu nedēļu ilgu pārtraukumu (± bevacizumabs 7,5 mg/kg 1. dienā). Kombinētas

terapijas gadījumā (kopā ar oksaliplatinu vai irinotekānu) ieteicamā deva ir 25 mg/m² divas reizes dienā no 1. līdz 14. dienai, pēc tam ievērojot vienu nedēļu ilgu pārtraukumu.

Teysuno devas metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

3.a tabula. Standarta deva un devas samazināšana, kas piemērojama monoterapijai ar Teysuno metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

Zāļu nosaukums	Standarta deva (mg/m ²)		1. devas samazināšana (mg/m ²)		2. devas samazināšana (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
a Izsakot pēc tegafūra satura.					

3.b tabula. Standarta deva un devas samazināšana, kas piemērojama kombinētai terapijai ar Teysuno metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

Zāļu nosaukums	Standarta deva (mg/m ²)		1. devas samazināšana (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,e}
un/vai			
Oksaliplatin ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Irinotekāns ^{c,d}	150–225 ^f	→	g
^a Izsakot pēc tegafūra satura. ^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72. ^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885. ^d Österlund P, 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. <i>Manuscript Submitted 2021</i> . ^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388. ^f Kamēr irinotekāna labākā deva nav zināma un izmantotā deva, lietojot to kopā ar Teysuno, ir 150–225 mg/m ² , vissvarīgākā pieredze ir gūta, lietojot irinotekānu, kura deva ir 180–200 mg/m ² ^g Nevar sniegt nekādus ieteikumus, un devas samazināšana ir atkarīga no sākuma devas			

Teysuno devas aprēķins metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

4. tabula. Standarta devas un samazinātās devas aprēķini metastātiska kolorektāla vēža gadījumā, kas veikti, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (m²)

Teysuno deva	Katra deva mg (katra devag) ^a	Kopējā dienas deva mg ^a	Kapsulu skaits katrai devai (2 devas dienā)	
Standarta deva ^a : 30 mg/m ²			15 mg kapsula ^a (brūna/balta)	20 mg kapsula ^a (balta)
ĶVL ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
ĶVL = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1
ĶVL = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
ĶVL = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
ĶVL = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1
ĶVL = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
ĶVL ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1

Pirmā devas samazināšana^a: līdz 25 mg/m^{2#}				
ĶVL ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
ĶVL = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
ĶVL = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
ĶVL = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
ĶVL = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
ĶVL = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
ĶVL ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Otrā devas samazināšana^a: līdz 20 mg/m²				
ĶVL ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
ĶVL = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
ĶVL = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
ĶVL = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
ĶVL ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1

Rēķinot ĶVL, aiz komata atstājiet divus decimālskaitļus.
^a Izsakot pēc tegafūra satura.
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
25 mg/m² ir standarta deva kombinētas terapijas gadījumā, lietojot kopā ar oksaliplafīnu vai irinotekānu

Pielāgošana ārstēšanas laikā

Vispārēji

Toksicitāti, kas rodas Teysuno lietošanas rezultātā, ieteicams novērst ar simptomātisku ārstēšanu un/vai ārstēšanas pārtraukšanu, vai arī devas samazinājumu. Pacientiem, kuri lieto Teysuno, jābūt informētiem par risku un jāzina, ka vidējas vai smagas toksicitātes gadījumā nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu.

Devas, kuras tiek izlaistas toksicitātes dēļ, neaizstāj, un šo devu atkārtoti nelieto, ja pacientam pēc devas lietošanas rodas vemšana.

Pēc Teysuno devas samazināšanas to nedrīkst atkal palielināt.

Teysuno devas modificēšanas kritēriji

Devas modifikācija toksicitātes dēļ ir jāveic saskaņā ar 1., 3., 5., 6. un 7. tabulu. Toksicitātes gadījumā katrām zālēm ir pieļaujamas maksimālas divas secīgas devas samazināšanas, kā aprakstīts 1. tabulā, kas attiecas uz progresējoša kuņģa vēža ārstēšanu, un 3. tabulā, kas attiecas uz metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanu. Katrā samazināšanas reizē deva tiek samazināta par apmēram 20-25 %.

Sīkāku informāciju par Teysuno kapsulu skaitu, ko progresējoša kuņģa vēža gadījumā lieto katrā devas līmenī, skatīt 2. tabulā.

Sīkāku informāciju par Teysuno kapsulu skaitu, ko metastātiskā kolorektāla vēža gadījumā lieto katrā devas līmenī, skatīt 4. tabulā. Minimālos kritērijus Teysuno lietošanas atsākšanai skatīt 8. tabulā.

Teysuno devas modifikāciju toksicitātes dēļ, lietojot to kopā ar cisplafīnu, var veikt divos veidos.

4 nedēļu ārstēšanas cikla laikā

Katrā ciklā Teysuno jālieto tikai no 1. līdz 21. dienai, t.i., zāles nedod laikā no 22. līdz 28. cikla dienai. Ārstēšanas dienas, kurās zāles netika lietotas toksicitātes dēļ, netiek aizstātas.

Ārstēšanas cikla laikā deva jāpielāgo atsevišķi katrām zālēm, kuras var saistīt ar toksicitātes rašanos, ja šo atšķirību ir iespējams noteikt. Ja uzskata, ka abas zāles izraisa toksicitāti, vai atšķirību nav iespējams noteikt, deva jāsamazina abām zālēm saskaņā ar ieteicamo devas samazināšanas shēmu.

Uzsākot secīgos ārstēšanas ciklus

Ja ir indicēta ārstēšanas atlikšana ar Teysuno vai cisplatīnu, tad jāatliek abu zāļu lietošana līdz brīdim, kad panākta atbilstība kritērijiem, kas nepieciešami abu zāļu lietošanas atsākšanai, izņemot gadījumus, kad vienu zāļu lietošana ir pilnībā pārtraukta.

Teysuno devas modifikācija vispārēju nevēlamu blakusparādību gadījumā, izņemot gadījumus, kad rodas hematoloģiskā un nieru toksicitāte

5. tabula. Teysuno devas samazināšanas shēma vispārējas, ar ārstēšanu saistītas toksicitātes gadījumā, izņemot hematoloģisko un nieru toksicitāti

Toksicitātes pakāpe ^a	Teysuno devas izmaiņas 21 dienas ārstēšanas ciklā	Teysuno devas pielāgošana nākamajai devai/ nākamajam ciklam
1. pakāpe		
Visos gadījumos	Turpināt ārstēšanu ar tādu pašu devu	Nav
2. pakāpe^{b,c}		
Visos gadījumos	Atlikt ārstēšanu, līdz tiek sasniegta 0. vai 1. pakāpe	Nav
3. pakāpe vai augstāka^c		
Pirmais gadījums	Atlikt ārstēšanu, līdz tiek sasniegta 0. vai 1. pakāpe	Samazināt par 1 devas līmeni salīdzinājumā ar iepriekšējo līmeni
Otrais gadījums	Atlikt ārstēšanu, līdz tiek sasniegta 0. vai 1. pakāpe	Samazināt par 1 devas līmeni salīdzinājumā ar iepriekšējo līmeni
Trešais gadījums	Pārtraukt ārstēšanu	Pārtraukt ārstēšanu
^a Saskaņā ar ASV Nacionālā vēža institūta, Vēža ārstēšanas un novērtēšanas programmas vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE), versiju 3.0. ^b 2. pakāpes sliktas dūšas un/vai vemšanas gadījumos jālieto pretvemšanas līdzekļi pirms Teysuno terapijas atlikšanas. ^c Pēc ārstējošā ārsta ieskatiem pacienti var turpināt zāļu lietošanu, nesamazinot devu vai nepārtraucot ārstēšanu nevēlamu blakusparādību dēļ (neatkarīgi no pakāpes), ja ārsts uzskata, ka nevēlamās blakusparādības nevar kļūt nopietnākas vai dzīvībai bīstamas (piemēram, alopecija, izmaiņas seksuālajā funkcijā un sausa āda).		

Devas modifikācija nieru toksicitātes gadījumā

Katra cikla 1. dienā, pirms tiek uzsākta ārstēšana, ir jānosaka kreatinīna klīrenss.

6. tabula. Teysuno un cisplatīna devas modifikācija, pamatojoties uz kreatinīna klīrensam rādītājiem ārstēšanas cikla sākumā

Kreatinīna klīrenss	Teysuno devas modifikācija ārstēšanas cikla sākumā	Cisplatīna devas modifikācija ārstēšanas cikla sākumā
≥50 ml/min	Deva netiek modificēta	Deva netiek modificēta
No 30 līdz 49 ml/min	Sākt ārstēšanu, samazinot devu par vienu līmeni	Sākt ārstēšanu ar cisplatīnu, samazinot devu par 50 % salīdzinājumā ar iepriekšējo ciklu
<30 ml/min ^a	Atlikt ārstēšanu līdz brīdim, līdz tiek panākta atbilstība terapijas atsākšanas kritērijiem (≥30 ml/min), un tad atsākt ārstēšanu, samazinot devu par vienu līmeni	Atlikt ārstēšanu līdz brīdim, līdz tiek panākta atbilstība terapijas atsākšanas kritērijiem (≥30 ml/min), un tad atsākt ārstēšanu, samazinot devu par 50 % salīdzinājumā ar iepriekšējo ciklu
^a Pacientiem ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min terapija nav ieteicama, ja vien ieguvumi no ārstēšanas ar Teysuno skaidri nepārsniedz riskus. Ieteikumus par pacientam piemērojamo devu, skatīt " <u>Devas modifikācija īpašām pacientu grupām/nieru darbības traucējumi</u> ".		

Devas modifikācija hematoloģiskās toksicitātes gadījumā

7. tabula. Hematoloģiskā toksicitāte, kuru gadījumā Teysuno lietošana ir jāatliek

Vienības	Neitrofilie leukocīti	Trombocīti	Hemoglobīns	Teysuno devas modifikācija
SV	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Atlikt ārstēšanu, līdz tiek panākta atbilstība terapijas atsākšanas kritērijiem (skatīt 8. tabulu), un tad atsākt ārstēšanu, samazinot devu par vienu līmeni

Teysuno terapijas atsākšanas kritēriji

8. tabula. Minimālie kritēriji Teysuno terapijas atsākšanai pēc tās pārtraukšanas toksicitātes dēļ

Nehematoloģiskie	Hematoloģiskie
Sākotnējais stāvoklis vai 1. pakāpes toksicitāte	Trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$
Aprēķinātais kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min ^a	Neitrofilie leukocīti $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobīns $\geq 6,2$ mmol/l
Katra cikla pirmajā dienā, pirms tiek uzsākta ārstēšana, ir jāaprēķina kreatinīna klīrenss.	
^a Pacientiem ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min terapija nav ieteicama, ja vien ieguvumi no ārstēšanas ar Teysuno skaidri nepārsniedz riskus. Ieteikumus par pacientam piemērojamo devu, skatīt " <u>Devas modifikācija īpašām pacientu grupām/nieru darbības traucējumi</u> ".	

Devas modifikācija īpašām pacientu grupām

Nieru darbības traucējumi

- Viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss no 51 līdz 80 ml/min)

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem standarta devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss no 30 līdz 50 ml/min)

Ieteicamā standarta deva pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir 20 mg/m² divas reizes dienā (izsakot pēc tegafūra satura) (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktus).

- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss zem 30 ml/min)

Lai arī pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem sagaidāma apmēram tādi pati 5-FU iedarbība diennakts laikā, lietojot to devā 20 mg/m² vienu reizi dienā, kā pacientiem ar normālu nieru darbību, lietojot 30 mg/m² divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu), Teysuno lietošana nav ieteicama, jo iespējama lielāka asins un limfātiskās sistēmas blakusparādību sastopamība, ja vien ieguvumi no ārstēšanas skaidri nepārsniedz riskus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Dati par Teysuno lietošanu pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, nav pieejami (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Abu indikāciju gadījumā pacientiem, kuri ir ≥ 70 gadus veci, standarta devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecākiem jutīgākiem pacientiem, kuriem ir metastātisks kolorektāls vēzis un kuru ārstēšanu nevar

turpināt ar citu fluorpirimidīnu palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds toksicitātes dēļ, ieteicamā deva ir 20 mg/m² (izsakot pēc tegafūra satura) divreiz dienā, no rīta un vakarā, 14 dienas pēc kārtas, pēc kurām jāievēro 7 dienas ilgs pārtraukums, kombinējot ar samazinātu oksaliplatīna devu (100 mg/m² 3 nedēļu cikla 1. dienā).

Aknu darbības traucējumi

Abu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem standarta devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Etniskā izcelsme

Abu indikāciju gadījumā pacientiem, kuru etniskā izcelsme ir no Āzijas valstīm, standarta devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Teysuno drošums un efektivitāte, lietojot to bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, nav noteikta. Dati nav pieejami. Šī iemesla dēļ Teysuno nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Lietošanas veids

Kapsulas ir jānorij kopā ar ūdeni vismaz vienu stundu pirms vai pēc ēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām (tegafūru, gimeracilu un oteracilu) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Anamnēzē smagas un negaidītas reakcijas uz fluorpirimidīna terapiju.
- Zināms pilnīgs dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.
- Smags kaulu smadzeņu nomākums (smaga leikopēnija, neitropēnija vai trombocitopēnija: skatīt 7. tabulu 4.2. apakšpunktā).
- Beigu stadijas nieru slimības pacienti, kuriem nepieciešama dialīze.
- Vienlaicīga citu fluorpirimidīnu lietošana kopā ar Teysuno.
- Nesen saņemta vai vienlaicīga ārstēšana ar brivudīnu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu par zāļu mijiedarbību).
- Kontrindikācijas cisplatīna, oksaliplatīna, irinotekāna un bevacizumaba lietošanai skatīt atbilstošo zāļu aprakstā (ZA).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Devas ierobežojošā toksicitāte ietver caureju un dehidratāciju. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību ir atgriezeniskas, un tās var novērst ar simptomātiskas terapijas palīdzību, devas lietošanas pārtraukšanu un devas samazināšanu.

Kaulu smadzeņu nomākums

Ir ziņojumi, ka pacientiem, kuri lietoja Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu, tika novērots ar terapiju saistīts kaulu smadzeņu nomākums, ieskaitot neitropēniju, leukopēniju, trombocitopēniju, anēmiju un pancitopēniju. Pacienti ar samazinātu leukocītu skaitu ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas un citu ar neitropēniju saistīto komplikāciju risks, un jāārstē atbilstoši medicīniskajām indikācijām (piemēram, ar antibiotikām, granulocītu kolonijas stimulējošo faktoru [G-CSF]). Pacientiem ar samazinātu trombocītu skaitu ir paaugstināts asiņošanas risks, tādēļ viņi rūpīgi jānovēro. Deva jāmodificē tā, kā tas ieteikts 4.2. apakšpunktā.

B hepatīta reaktivācija

Teysuno lietošana B hepatīta vīrusa nēsātājiem, HBc antigēna negatīviem un HBc antivielas pozitīviem pacientiem vai HBs antigēna negatīviem un HBs antivielas pozitīviem pacientiem var izraisīt B hepatīta reaktivēšanos.

Pirms Teysuno lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. Pacientiem ar pozitīvu B hepatīta seroloģiju (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) pirms ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā HBV infekcijas tests ir pozitīvs, jākonsultējas ar aknu slimību un B hepatīta ārstēšanas speciālistiem. HBV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Teysuno, rūpīgi jānovēro terapijas laikā, vai nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi, un turpmākai uzraudzībai ieteicams veikt aknu funkcijas testus vai noteikt vīrusu marķierus.

Caureja

Rūpīgi jānovēro pacienti, kuriem ir caureja, un jādod šķidrums un elektrolītu aizstājēji, ja iestājas dehidratācija. Profilaktiskā ārstēšana caurejas gadījumā jāveic tā, kā tas ir indicēts. Parādoties caurejai, agrīni jāuzsāk standarta pretcaurejas terapija (piemēram, ar loperamīdu) un intravenoza šķidrums/elektrolītu ievadīšana. Deva ir jāatliek/jāpielāgo tad, kad rodas 2. vai augstākas pakāpes caureja, un gadījumos, kad, neskatoties uz atbilstošu ārstēšanu, simptomi neizzūd.

Dehidratācija

Dehidratācija un jebkādi ar to saistītie elektrolītu traucējumi jānovērš vai jākorģē pašā sākumā. Rūpīgi jānovēro pacienti, kuriem ir anoreksija, astēnija, slikta dūša, vemšana, caureja, stomatīts un kuņģa-zarnu trakta obstrukcija, vai nerodas dehidratācijas pazīmes. Dehidratācija ir strauji jānovērš ar rehidratācijas palīdzību vai citiem atbilstošiem līdzekļiem. Ja rodas 2. pakāpes (vai augstākas pakāpes) dehidratācija, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un dehidratācija jānovērš. Ārstēšanu nedrīkst atsākt, līdz dehidratācija un to izraisītie iemesli nav novērsti vai netiek adekvāti kontrolēti. Devas modifikācija pēc vajadzības ir jāveic gadījumos, kad rodas negaidītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru toksicitāte

Lietojot Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu, var rasties pārejoša glomerulārā filtrācijas ātruma samazināšanās, ko galvenokārt izraisa prerenāli faktori (piemēram, dehidratācija, elektrolītu līdzsvara traucējumi utt.). Pacientiem, kuri lietoja Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu, ir ziņots par 3. vai augstākas pakāpes nevēlamajām blakusparādībām, piemēram, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, samazināts kreatinīna klīrenss, toksiskā nefropātija un akūta nieru mazspēja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai noteiktu agrīnas nieru darbības izmaiņas ārstēšanas laikā, rūpīgi jākontrolē nieru darbības rādītāji (piemēram, seruma kreatinīns, kreatinīna klīrenss). Ja konstatē glomerulārās filtrācijas ātruma samazināšanos, Teysuno un/vai cisplatīna deva ir jāpielāgo atbilstoši 6. tabulā norādītajai informācijai un ir jāveic piemēroti atbalsta pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dehidratācija un caureja var paaugstināt nieru toksicitātes risku, lietojot cisplatīnu. Hiperhidratācija (forsētā diurēze) ir jāveic atbilstoši cisplatīna ZA, lai samazinātu ar cisplatīna lietošanu saistīto nieru toksicitātes risku.

Gimeracils palielina 5-fluoruracila (5-FU) iedarbību, inhibējot DPD, primāro 5-FU metabolisma enzīmu. Gimeracils galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm (skatīt 5.2. apakšpunktu); šī iemesla dēļ pacientiem ar nieru mazspēju gimeracila klīrenss caur nierēm ir samazināts, un līdz ar to ir pastiprināta 5-FU iedarbība. Var sagaidīt, ka, pastiprinoties 5-FU iedarbībai, palielināsies ar ārstēšanu saistītā toksicitāte (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Smagi nieru darbības traucējumi

Teysuno terapija nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo iespējamās biežākas asins un limfātiskās sistēmas blakusparādības, un iespējama negaidīti lielāka 5-FU iedarbība nieru darbības svārstību dēļ, ja vien ieguvumi no ārstēšanas skaidri nepārsniedz riskus (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Okulārā toksicitāte

Visbiežāk sastopamie, ar ārstēšanu saistītie okulārie traucējumi pacientiem, kuri lietoja Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu un kuri piedalījās pētījumos Eiropā/Amerikas Savienotajās Valstīs (ES/ASV), bija lakrimālie traucējumi (8,8 %), ieskaitot pastiprinātu asaru izdalīšanos, sausas acis un iegūtu dakriostenozi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lielākā daļa okulāro reakciju izzūd vai uzlabojas pēc terapijas pārtraukšanas un pareizas ārstēšanas (mākslīgo asaru iepilināšanas, antibiotiskiem acu pilieniem, stikla vai silikona caurulīšu implantācijas lakrimālajos punktos vai kanālos, un/vai briļļu izmantošanas kontaktlēcu vietā). Jācenšas nodrošināt agrīna okulāro reakciju atklāšana, tai skaitā jānodrošina agrīna oftalmologa konsultācija, ja parādās pastāvīgi vai redzi samazinoši okulāri simptomi, piemēram, asarošana vai radzenes simptomi.

Gadījumos, kad cisplatīna terapijas rezultātā rodas okulāri traucējumi, skatīt cisplatīna ZA.

Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulanti

Pacientiem, kuri saņem perorālu terapiju ar kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu, rūpīgi jākontrolē atbildes reakcija uz antikoagulantu (starptautiskais standartizētais protrombīna laika koeficients [INR] vai protrombīna laiks [PT]) un attiecīgi jāpielāgo antikoagulanta deva (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lietoja Teysuno, klīniskos pētījumos kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu lietošana bija saistīta ar palielinātu INR un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, noslieci uz asiņošanu, hematūriju un anēmiju.

Brivudīns

Brivudīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Teysuno. Pēc kapecitabīna mijiedarbības ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu. Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgam starplaikam starp ārstēšanas ar brivudīnu beigām un Teysuno terapijas uzsākšanu. Ārstēšanu ar brivudīnu var uzsākt 24 stundas pēc pēdējās Teysuno devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Netīšas brivudīna lietošanas gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Teysuno, jāuzsāk piemērotas darbības, lai samazinātu Teysuno toksicitāti. Ieteicams pacientu nekavējoties hospitalizēt. Jāuzsāk visi pasākumi, lai novērstu sistēmisku infekciju un dehidratāciju.

DPD inducētāji

Ja vienlaicīgi ar Teysuno tiek lietoti DPD inducētāji, 5-FU iedarbība var nesasniegt efektīvu līmeni. Taču tā kā pašlaik šādi DPD inducētāji nav zināmi, nav iespējams novērtēt DPD inducētāju un Teysuno mijiedarbību.

Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficīts

DPD aktivitāte nosaka 5-fluoruracila katabolisma ātrumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pacientiem ar DPD deficītu ir paaugstināts ar fluorpirimidīniem saistītais toksicitātes risks, tai skaitā, piemēram, stomatīta, caurejas, gļotādas iekaisuma, neitropēnijas un neirotoksicitātes risks.

Ar DPD deficītu saistītā toksicitāte parasti rodas ārstēšanas pirmā cikla laikā vai pēc devas paaugstināšanas.

Pilnīgs DPD deficīts

Pilnīgs DPD deficīts ir reti sastopams (0,01-0,5% baltās rases pārstāvjiem). Pacientiem ar pilnīgu DPD deficītu ir augsts dzīvībai bīstamas vai letālas toksicitātes risks, un viņus nedrīkst ārstēt ar Teysuno (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Daļējs DPD deficīts

Noteikts, ka daļējs DPD deficīts ietekmē 3-9% baltās rases pārstāvju. Pacientiem ar daļēju DPD deficītu ir paaugstināts smagas un iespējami dzīvībai bīstamas toksicitātes risks. Jāizvērtē sākumdevas samazināšana, lai ierobežotu šo toksicitāti. DPD deficīts jāuzskata par tādu parametru, kurš jāņem vērā kopā ar citiem ikdienas pasākumiem devas samazināšanai. Sākotnējās devas samazināšana var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti. Ja nopietnas toksicitātes nav, nākamās devas var paaugstināt, vienlaicīgi rūpīgi novērojot pacientu.

DPD deficīta noteikšana

Pirms uzsākt ārstēšanos ar Teysuno, ieteicams veikt fenotipa un/vai genotipa testus, neskatoties uz neskaidrībām attiecībā uz to, kādas ir labākās pirms ārstēšanas testēšanas metodes. Jāizvērtē piemērotākās klīniskās vadlīnijas.

Ja tas agrāk netika veikts, testēšana ir ieteicama pacientiem, kuriem palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds un asinsvadu toksicitātes dēļ tiek apsvērta iespēja mainīt ārstēšanu uz Teysuno no cita fluorpirimidīna, lai noteiktu, vai DPD fenotips un/vai genotips būtu varējis ietekmēt toksicitātes attīstību, izmantojot citu fluorpirimidīnu.

DPD deficīta genotipiskais raksturojums

DPYD gēna reto mutāciju testēšana pirms ārstēšanas uzsākšanas var identificēt pacientus ar DPD deficītu.

Četri DPYD varianti – c.1905+1G>A [arī zināms kā DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 – var izraisīt DPD enzimatiskās aktivitātes pilnīgu zudumu vai samazināšanos. Citi reti varianti arī var būt saistīti ar paaugstinātu smagas vai dzīvībai bīstamas toksicitātes risku.

Ir zināms, ka noteiktas homozigotas vai noteikta tipa heterozigotas mutācijas DPYD gēna lokusā (piemēram, četru variantu kombinācijas ar vismaz vienu c.1905+1G>A vai c.1679T>G alēli) var izraisīt pilnīgu vai gandrīz pilnīgu DPD enzimatiskās aktivitātes trūkumu.

Pacientiem ar noteiktiem heterozigotiem DPYD variantiem (tai skaitā c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 variantiem) ir palielināts smagas toksicitātes risks, ja viņi tiek ārstēti ar fluorpirimidīniem.

DPYD gēna heterozigota c.1905+1G>A genotipa biežums baltās rases pacientiem ir apmēram 1%; c.2846A>T variantam – 1,1%; c.1236G>A/HapB3 variantam – 2,6-6,3% un c.1679T>G – no 0,07 līdz 0,1%.

Dati par šo DPYD variantu biežumu citās populācijās, izņemot baltās rases populāciju, ir ierobežoti. Pašlaik tiek uzskatīts, ka četri DPYD varianti (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3) praktiski nav Āfrikas (afroamerikāņu) vai Āzijas izcelsmes populācijās.

DPD deficīta fenotipiskais raksturojums

DPD fenotipiskajām raksturojumam ieteicams noteikt endogēnā DPD substrāta uracila (U) pirmsterapeitisko līmeni asins plazmā.

Paaugstinātas uracila pirmsterapeitiskās koncentrācijas ir saistītas ar paaugstinātu toksicitātes risku. Neskatoties uz neskaidrībām par uracila slietkšņiem, kas nosaka pilnīgu vai daļējo DPDdeficitu, uzskata, ka uracila līmenis asinīs ≥ 16 ng/ml un < 150 ng/ml liecina par daļējo DPD deficītu un ir saistīts ar paaugstinātu fluorpirimidīna toksicitātes risku. Uzskata, ka uracila līmenis asinīs ≥ 150 ng/ml liecina par pilnīgu DPD deficītu un ir saistīts ar dzīvībai bīstamas vai letālas fluorpirimidīna toksicitātes risku.

Mikrosatelītu nestabilitāte (MSI)

Teysuno nav pētīts kuņģa vēža pacientiem ar MSI. Saistība starp 5-FU jutīgumu un MSI kuņģa vēža pacientiem nav noskaidrota, tāpat nav skaidra saistība starp Teysuno un MSI kuņģa vēža pacientiem.

Glikozes/galaktozes nepanesība/malabsorbciija

Šīs zāles satur laktozi. Pacienti ar retu, iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciiju šīs zāles nedrīkst lietot.

Citi iekšķīgi lietojami fluorpirimidīni

Informācijas par klīniskiem pētījumiem, kuros salīdzināts Teysuno un citi iekšķīgi lietojami 5-FU savienojumi, nav. Tāpēc Teysuno nevar izmantot kā citu iekšķīgi lietojamu 5-FU savienojumu aizstājēju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ne pieaugušajiem, ne bērniem nav veikti.

Brīvodīns

Ir ziņots par klīniski nozīmīgu brīvodīna un fluorpirimidīnu (piemēram, kapecitabīns, 5-fluorouracils, tegafūrs) mijiedarbību, kas radās brīvodīnam inhibējot dihidropirimidīna dehidrogenāzi. Šī mijiedarbība, kas izraisa palielinātu fluorpirimidīna toksicitāti, var būt letāla. Tādēļ brīvodīnu nedrīkst ordinēt vienlaicīgi ar Teysuno (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgam starplaikam starp ārstēšanas ar brīvodīnu beigām un Teysuno terapijas uzsākšanu. Ārstēšanu ar brīvodīnu var uzsākt 24 stundas pēc pēdējās Teysuno devas lietošanas.

Citas fluorpirimidīnu grupas zāles

Vienlaicīga lietošana kopā ar citām fluorpirimidīnu grupas zālēm, piemēram, kapecitabīnu, 5-FU, tegafūru vai flucitozīnu var izraisīt papildu toksicitāti, un šāda lietošana ir kontrindicēta. Starp Teysuno un citu fluorpirimidīnu lietošanu ir jābūt vismaz 7 dienu zāļu izvadīšanas periodam. Citu fluorpirimidīnu grupas zāļu aprakstā (ZA) aprakstītais zāļu izvadīšanas periods ir jāievēro, ja Teysuno jālieto pēc citām fluorpirimidīnu grupas zālēm.

CYP2A6 inhibitori

Tā kā CYP2A6 ir galvenais enzīms, kas nodrošina tegafūra pārvēršanu par 5-FU, nedrīkst vienlaicīgi lietot zināmu CYP2A6 inhibitoru un Teysuno, jo tas var samazināt Teysuno iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Folināts/folīnskābe

Dati par vienlaicīgu folīnskābes un Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu nav pieejami. Taču folināta/folīnskābes metabolīti veido trīskāršo struktūru ar timidilāta sintāzi un fluordeoksiuridīna monofosfātu (FdUMP), kas potenciāli palielina 5-FU citotoksiskumu. Ieteicams ievērot piesardzību, jo ir zināms, ka folīnskābe pastiprina 5-FU aktivitāti.

Nitroimidazoli, ieskaitot metronidazolu un misonidazolu

Dati par vienlaicīgu nitroimidazolu un Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu nav pieejami. Taču nitroimidazoli var samazināt 5-FU klīrensu un tādējādi palielināt 5-FU līmeni plazmā. Ieteicams ievērot piesardzību, jo vienlaicīga lietošana var palielināt Teysuno toksicitāti.

Metotreksāts

Dati par vienlaicīgu metotreksāta un Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu nav pieejami. Taču metotreksāta poliglutamāts inhibē timidilāta sintāzi un dihidrofolāta reduktāzi, potenciāli palielinot 5-FU citotoksiskumu. Ieteicams ievērot piesardzību, jo vienlaicīga lietošana var palielināt Teysuno toksicitāti.

Klozapīns

Dati par vienlaicīgu klozapīna un Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu nav pieejami. Taču iespējamās papildinošās farmakodinamiskās ietekmes dēļ (mielotoksicitāte) ieteicams ievērot piesardzību, jo vienlaicīga lietošana var palielināt Teysuno hematoloģisko toksicitāti un tās smagumu.

Cimetidīns

Dati par vienlaicīgu cimetidīna un Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu nav pieejami. Taču vienlaicīga lietošana var samazināt klīrensu un šādā veidā palielināt 5-FU līmeni plazmā. Ieteicams ievērot piesardzību, jo vienlaicīga lietošana var palielināt Teysuno toksicitāti.

Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulanti

Teysuno pastiprināja kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu aktivitāti. Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu lietošana kopā ar Teysuno var paaugstināt asiņošanas risku, tāpēc jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fenitoīns

Fluorpirimidīni, lietojot tos vienlaicīgi ar fenitoīnu, var paaugstināt fenitoīna koncentrāciju plazmā, izraisot fenitoīna toksicitāti. Ieteicams regulāri kontrolēt fenitoīna līmeni asinīs/plazmā, ja Teysuno un fenitoīns tiek lietoti vienlaicīgi. Ja indicēts, fenitoīna deva jāpielāgo saskaņā ar fenitoīna zāļu aprakstu (ZA). Ja attīstās fenitoīna toksicitāte, jāveic atbilstoši pasākumi.

Citi

Saskaņā ar neklīniskiem datiem allopurinols var samazināt pretvēža iedarbību 5-FU fosforilācijas nomākuma dēļ. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas šā preparāta lietošanas ar Teysuno.

Ēdiens

Ja Teysuno lieto kopā ar ēdienu, samazinās oteracila un gimeracila iedarbība, šī iedarbība ietekmē oteracilu vairāk nekā gimeracilu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zāles jānorij kopā ar ūdeni vismaz vienu stundu pirms vai pēc ēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams izvairīties no grūtniecības šo zāļu lietošanas laikā.

Šo zāļu lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc Teysuno terapijas pārtraukšanas gan vīriešiem, gan sievietēm jālieto kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Teysuno ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Saņemti atsevišķi ziņojumi par augļa patoloģijām. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Tāpat kā citu fluorpirimidīnu lietošana, Teysuno lietošana dzīvniekiem izraisīja embrioletalitāti un augļa patoloģijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja pacientei Teysuno lietošanas laikā iestājas grūtniecība, ārstēšana ir jāpārtrauc, un pacientei ir jāizskaidro potenciālais risks auglim. Jāapsver iespēja saņemt ģenētiskās konsultācijas.

Barošana ar krūti

Teysuno ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai Teysuno un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par Teysuno un tā metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Teysuno bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Datu par Teysuno ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem, lietojot to kombinācijā ar cisplatīnu, nav. Neklīniski pētījumi parādīja, ka Teysuno neietekmē fertilitāti vīrišķā un sievišķā dzimuma žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lai iegūtu sīkāku informāciju par cisplatīna ietekmi uz fertilitāti, grūtniecību un zīdīšanu, skatīt cisplatīna ZA.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Teysuno mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo, lietojot Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu, bieži rodas tādas nevēlamas blakusparādības kā nogurums, reibonis, neskaidra redze un slikta dūša.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Teysuno un cisplatīna kombinētas lietošanas vispārējie drošuma rādītāji galvenokārt pamatojas uz klīnisko pētījumu datiem, kas iegūti 593 pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi, terapijā izmantojot iepriekš minēto shēmu. Vēl bez tam ir pieejami pēcreģistrācijas pieredzes dati par vairāk nekā 866 000 pacientiem Āzijā (galvenokārt Japānā).

593 pacientiem, kuri lietoja Teysuno kopā ar cisplatīnu, visbiežāk novērotās smagās blakusparādības (3. vai augstākas pakāpes ar vismaz 10% biežumu) bija neitropēnija, anēmija un nogurums.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētie virsraksti ir izmantoti, lai iedalītu blakusparādības pēc to biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts kā ļoti bieži, bieži un retāk, pamatojas uz biežumu 593 pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu. Medicīniski nozīmīgu retu un ļoti retu nevēlamo blakusparādību biežums noteikts, pamatojoties uz novērojumiem zāļu pēcreģistrācijas periodā vairāk nekā 866 000 pacientu Āzijā (galvenokārt Japānā), kuri saņēma ārstēšanu ar Teysuno. Katra blakusparādība ir norādīta tikai tajā kategorijā, kurā tā bija sastopama visbiežāk, un katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

9. tabula. Nevēlamās blakusparādības katrā sastopamības biežuma grupā to nopietnības samazināšanās secībā

Orgānu sistēmu klasifikācija ^a	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti/ļoti reti
Infekcijas un infestācijas			Neitropēniskā sepse, septisks šoks, sepse, infekcija, pneimoniya, bakterēmija, elpošanas ceļu infekcija, infekcija, augšējo elpošanas ceļu infekcija, akūts pielonefrīts, urīnceļu infekcija, faringīts, nazofaringīts, rinīts, zobu infekcijas, kandidoze, mutes herpes, paronihija, furunkuli	B hepatīta reaktivācija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Audzēja asiņošana, vēža sāpes	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija, leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija	Febrīla neitropēnija, limfopēnija	Pancitopēnija, pagarināts protrombīna laiks, palielināts starptautiskais standartizētais koeficients, hipoprotrombinēmija, saīsināts protrombīna laiks, granulocitose, leukocitose, eozinofilija, limfocitose, samazināts monocītu skaits, palielināts monocītu skaits, trombocitēmija	Diseminēta intravazālā koagulācija
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināts jutīgums	
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Virsnieru asiņošana	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	Dehidratācija, hipokaliēmija, hiponatrēmija, hipokaliēmija, hipomagnēmija, hipoalbuminēmija, hiperkaliēmija	Hiperglikēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, hipofosfatēmija, hipermagnēmija, podagra, hipoproteīnēmija, hiperglobulinēmija, hiperlipidēmija, samazinātas vielu uzņemšanas iespējas caur muti	
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Apjukuma stāvoklis, nemiers, personības izmaiņas, halucinācijas, depresija, nemiers, samazināta dzimumtieksme, seksuālās funkcijas samazināšanās	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifērā neiropātija	Reibonis, galvassāpes, disgeizija	Cerebrovaskulārs notikums, smadzenīšu infarkts, cerebrovaskulāri traucējumi, konvulsijas, išēmisks insults, samaņas zudums, hemiparēze, afāzija, ataksija, metaboliska encefalopātija, bezsamaņa, dzirdes nerva neirīts, atmiņas traucējumi, līdzsvara traucējumi, miegainība, trīce, ageizija, parosmija, dedzinoša sajūta, tūrpas	Leikoencefalopātija, ožas zudums
Acu bojājumi		Redzes traucējumi, lakrimāli traucējumi, konjunktivīts, acu bojājumi, radzenes bojājumi ^b	Alerģiska acu reakcija, acs plakstiņa noslīdējums, acs plakstiņa eritēma	

Orgānu sistēmu klasifikācija^a	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti/ļoti reti
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi, kurlums	Vertigo, ausu aizlikums, nepatīkama sajūta ausīs	
Sirds funkcijas traucējumi			Sirds mazspēja, akūts miokarda infarkts, izsvīdums perikardā, ātriju fibrilācija, stenokardija, sirds fibrilācija, tahikardija, sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, dziļo vēnu tromboze, hipertensija	Cirkšņa artērijās tromboze, hipovolēmisks šoks, locekļu arteriāla tromboze, tromboze, pietūkums, iegurņa vēnas tromboze, tromboflebīts, flebīts, virspusējs flebīts, ortostatiska hipotensija, hematoma, hiperēmija, karstumviļņi	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa, deguna asiņošana, žagas, klepus	Plaušu embolija, elpošanas ceļu hemorāģija, aizdusa fiziskas slodzes gadījumā, faringolaringeālas sāpes, rinoreja, rīkles eritēma, alerģisks rinīts, disfonija, produktīvs klepus, aizlikts deguns	Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, stomatīts, kuņģa-zarnu trakta iekaisums, gāzu veidošanās, sāpes vēderā, disfāģija, nepatīkama sajūta vēderā, dispepsija, sausuma sajūta mutē	Kuņģa-zarnu trakta perforācija, ezofagīts, kuņģa-zarnu trakta infekcija, ileuss, kuņģa-zarnu trakta obstrukcija, ascīts, lūpu tūska, ezofageālas spazmas, kuņģa čūla, gastroezofageāla atvīlņa slimība, atvīlņa gastrīts, retroperitoneāla fibroze, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, anāla hemorāģija, hemoroīdi, pastiprināta siekalu izdalīšanās, rīstīšanās, siekalu dziedzeru darbības traucējumi, heilīts, aerofāģija, atraugāšanās, glosodīnija, sāpes mutē, zobu lūšana	Akūts pankreatīts, termināls ileīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hiperbilirubinēmija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	Aknu funkcionālo rādītāju novirzes no normas, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	Akūta aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms, izsitumi, ādas hiperpigmentācija, sausa āda, izteikta nieze, alopecija	Izsitumi ar ādas lobīšanos, ādas lobīšanās, nekrolītiska migrējoša eritēma, asiņaini pūšļi, alerģisks dermatīts, ādas reakcijas, aknes formas dermatīts, eritēma, palielināta nosliece uz zilumu veidošanos, purpura, hiperhidroze, svīšana naktī, nagu atrofija, pigmentācijas traucējumi, ādas krāsas zudums, hipertrihoze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensitivitātes reakcijas, nagu bojājumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Kaulu un muskuļu sāpes	Muskuļu spazmas, artralģija, sāpes ekstremitātēs, muguras sāpes, sāpes kaklā, sāpes kaulos, locītavu pietūkums, nepatīkama sajūta locekļos, muskuļu sasprindzinājums, muskuļu stīvums	Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nieru mazspēja, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Toksiska nefropātija, oligūrija, hematūrija, nieru darbības traucējumi, polakiūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pazemināts kreatinīna līmenis asinīs	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Erektīla disfunkcija, krūšu jutīgums, sāpes krūšu galos	

Orgānu sistēmu klasifikācija ^a	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti/ļoti reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks, astēnija	Ģlotādas iekaisums, pīreksija, ķermeņa masas samazināšanās, perifērā tūska, drebuļi	Multiorgānu mazspēja, funkcionālā stāvokļa pasliktināšanās, sāpes, tūska, sāpes krūtīs, nepatīkama sajūta krūšu zonā, vispārēja tūska, sejas tūska, lokāls pietūkums, lokalizēta tūska, ķermeņa masas pieaugums, pāragra piesātinājuma sajūta ēšanas laikā, aukstuma sajūta, reakcija injekcijas vietā, savārgums	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Kontūzija, kļūda zāļu lietošanā	
^a Nevēlamās blakusparādības, kas attiecināmas uz izmeklējumiem, ir pārnestas uz klīniski atbilstošu orgānu sistēmu, kas saistīta ar attiecīgo mērķa orgānu. Dažādi MedDRA vēlamie termini, ko uzskatīja par klīniski līdzīgiem, ir sagrupēti vienā terminā. ^b tai skaitā radzenes epitēlija defekts, radzenes erozija, radzenes bojājumi, radzenes apduļķošanās, radzenes perforācija, keratīts, punktveida keratīts, čūlains keratīts, limbālo cilmes šūnu deficīts, samazināts redzes asums, redzes traucējumi, neskaidra redze.				

Citi klīniskie pētījumi par Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu

Lai gan pētījumos par Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu, kas tika veikti Japānā, lietoja devas un dozēšanas shēmu, kas atšķiras no šajā instrukcijā norādītās lietošanas shēmas, šajos pētījumos iegūtais drošuma profils bija līdzīgs, un visbiežākā toksicitātes izpausme bija hematoloģiska, kuņģa-zarnu trakta, nespēks un anoreksija.

Pēcregistrācijas novērošanā iegūtie dati par kuņģa vēža pacientiem

Teysuno drošuma profils pēcregistrācijas drošuma novērošanas pētījumā Japānā 4 177 pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi, kuri saņēma ārstēšanu ar Teysuno, kopumā bija līdzīgs tam, ko novēro, lietojot šajā zāļu aprakstā norādīto shēmu (t.i., visbiežākās toksicitātes izpausmes bija leukopēnija, anoreksija un slikta dūša/vemšana).

Teysuno drošums metastātiska kolorektālā vēža pacientiem, kuriem nav iespējams turpināt ārstēšanu ar citu fluorpirimidīnu palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds un asinsvadu toksicitātes dēļ

Kohortu pētījumā 200 pacientiem ar dažādiem solīdiem audzējiem, 53 mCRC pacientu apakšgrupā, lielākā daļa no šiem mCRC pacientiem (92%), kuriem attīstījās sirds toksicitāte, saņemot ķīmijterapiju uz kapecitabīna vai 5-FU bāzes, varēja droši pāriet uz S-1 un turpināt ārstēšanos, un atkārtota sirds toksicitāte (1. pakāpe) tika novērota 8% pacientu. Citas nevēlamās blakusparādības laikā, kad šīs apakšgrupas pacienti tika ārstēti ar S-1, bija 3.–4. pakāpes hematoloģiskā toksicitāte 8% pacientu un nehematoloģiskas 2.–4. pakāpes blakusparādības 36% pacientu (neuropātija 15%, infekcija 7%, trombemboliski notikumi 6%, caureja 4%, slikta dūša 2%, palmāri plantāra eritrodizestēzija 2%).

Retrospektīvā kohortu pētījumā 47 metastātiska kolorektāla vēža pacientiem, kuri iekļauti Nīderlandes kolorektālā vēža reģistrā (PLCRC), pāreja uz S-1 kapecitabīna ierosinātas palmāri plantāras eritrodizestēzijas dēļ (n=36) vai sirds toksicitātes dēļ (n=10) samazināja palmāri plantāras eritrodizestēzijas smagumu vai pilnībā novērsa to S-1 lietošanas laikā, un netika saņemts neviens ziņojums par atkārtotas sirds toksicitātes gadījumiem nevienam no 10 pacientiem, kuru ārstēšana tika mainīta uz S-1 ar sirds darbību saistītu blakusparādību dēļ.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Okulārā toksicitāte

Ar ārstēšanu saistītās okulārās toksicitātes izpausmes ir sagrupētas šādā veidā: vienīgā 3. vai augstākas pakāpes nevēlamā blakusparādība bija samazināts redzes asums.

- Redzes traucējumi ietver nevēlamas blakusparādības, piemēram, neskaidru redzi, diplopiju, fotopsiju, samazinātu redzes asumu un aklumu.
- Lakrimālie traucējumi ietver tādas nevēlamas blakusparādības kā pastiprināta asaru izdalīšanās, sausās acs sindroms un iegūta dakriostenoze.

Redzes traucējumi ietver tādas nevēlamas blakusparādības kā acu nieze, okulārā hiperēmija, acu kairinājums, redzes traucējumi un svešķermeņa sajūta acī.

Neiropātija

Par centrālo un perifēro neiropātiju ir ziņots pacientiem, kuri saņēmuši ārstēšanu ar Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu. Jēdziens perifērā neiropātija ietver šādas nevēlamas blakusparādības: perifērā sensorā neiropātija, parestēzija, hipoestēzija, perifērā neiropātija, polineiropātija, neurotoksicitāte un dizestēzija.

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Lai noteiktu zāļu lietošanas drošību, tika salīdzināti 71 ≥ 70 gadus vecu pacientu (gados vecāku pacientu) rādītāji ar 450 < 70 gadus vecu pacientu rādītājiem, kuru ārstēšanā izmantoja Teysuno kombinācijā ar cisplatīnu. FLAGS pētījuma dati liecina, ka visas 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības (62 % salīdzinājumā ar 52 %), visas nopietnās nevēlamās blakusparādības (30 % salīdzinājumā ar 19 %) un to pacientu skaits, kuriem ārstēšanu ar Teysuno un cisplatīnu bija priekšlaicīgi jāpārtrauc nevēlamo blakusparādību dēļ (21 % salīdzinājumā ar 12 %), bija daudz lielāks ≥ 70 gadus vecu pacientu grupā. Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka 5-FU iedarbība pastiprinās līdz ar vecumu, bet pastiprināšanās apjoms katram indivīdam bija atšķirīgs. Palielinoties vecumam, šīs izmaiņas bija saistītas ar izmaiņām nieru funkcijā, kas novērtēta ar kreatinīna klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dzimums

FLAGS pētījumā attiecībā uz drošību netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības starp vīriešiem (N=382) un sievietēm (N=139).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Salīdzinot 218 pacientus ar viegliem nieru darbības traucējumiem pirms ārstēšanas uzsākšanas (kreatinīna klīrenss no 51 līdz 80 ml/min) ar 297 pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas bija normāla nieru darbība (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min), FLAGS pētījumā atklāja, ka Teysuno terapijai kombinācijā ar cisplatīnu nav nekādu klīniski nozīmīgu lietošanas drošības atšķirību pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību.

Pētījumā, kas tika veikts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, visos ciklos un grupās visbiežāk tika ziņots par šādām blakusparādībām: caureja (57,6%), slikta dūša (42,4%), vemšana (36,4%), nogurums (33,3%) un anēmija (24,2%). Šajā pētījumā 7 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika ārstēti ar 20 mg/m² Teysuno divas reizes dienā, bet 7 pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem saņēma 20 mg/m² Teysuno vienu reizi dienā. Pirmajā ciklā devu ierobežojoša toksicitāte netika novērota ne pacientiem ar vidējiem, ne arī ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Asins un limfātiskās sistēmas traucējumu blakusparādības visos ciklos bija attiecīgi 28,6% pacientu ar vidējiem un 44,4% pacientu ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Vienam pacientam ar smagiem nieru darbības traucējumiem deva tika samazināta līdz 13,2 mg/m² vienu reizi dienā 12. cikla sākumā, 11. ciklā novēroto blakusparādību (2. pakāpes caureja) dēļ.

Pediātriskā populācija

Pētījumi par Teysuno lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar cisplatīnu pediātriskiem pacientiem nav veikti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā vienreizēji lietotā Teysuno deva bija 1400 mg; šim pacientam attīstījās leikopēnija (3. pakāpe). Ziņotās akūtas pārdozēšanas izpausmes ietver sliktu dūšu, vemšanu, caureju, gļotādas iekaisumu, kuņģa-zarnu trakta kairinājumu, asiņošanu, kaulu smadzeņu nomākumu un elpošanas mazspēju. Pārdozēšanas terapijā jāietver parastie terapeitiskie un atbalstošie medicīniskie pasākumi, kuru mērķis ir esošo klīnisko izpausmju koriģēšana un iespējamo komplikāciju rašanās novēršana.

Antidots, ko varētu lietot pārdozēšanas gadījumā, nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, antimetabolīti, ATĶ kods: L01BC53.

Darbības mehānisms

Teysuno ir fluorpirimidīna pretvēža zāles iekšķīgai lietošanai. Tās sastāv no trīs aktīvo vielu fiksētas devas kombinācijas – tegafūra, kas pēc absorbcijas tiek pārveidots par pretvēža vielu 5-FU; gimeracila, dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) inhibitora, kas nepieļauj organismam degradēt 5-FU, un oteracila, orotāta fosforibosiltransferāzes (OPRT) inhibitora, kas samazina 5-FU aktivitāti kuņģa-zarnu trakta gļotādā. Tegafūra, gimeracila un oteracila optimālā molārā attiecība tika noteikta 1:0,4:1, lai uzturētu 5-FU iedarbību un šādā veidā saglabātu pretvēža aktivitāti, vienlaicīgi samazinot toksicitāti, kas rodas, lietojot tikai 5-FU.

Tegafūrs ir 5-FU priekšzāles ar labu perorālu biopieejamību. Pēc iekšķīgas lietošanas, tegafūrs *in vivo* pakāpeniski tiek pārveidots par 5-FU, ko galvenokārt nodrošina enzīma CYP2A6 aktivitāte aknās. 5-FU metabolismu nodrošina aknu enzīms DPD. Šūnas iekšienē fosforilācijas rezultātā 5-FU tiek aktivizēts tā aktīvajā metabolītā 5-fluordeoksiuridīna monofosfātā (FdUMP). FdUMP un reducētais folāts piesaistās timidilāta sintāzei, izraisot trīskārša kompleksa veidošanos, kas inhibē DNS sintēzi. Vēl bez tam 5-fluoruridīna trifosfāts (FUTP) piesaistās RNS, izraisot RNS funkcijas pārtraukumus.

Gimeracils nomāc 5-FU metabolismu, atgriezeniski un selektīvi inhibējot DPD, primāro 5-FU metabolisko enzīmu, tādējādi tiek sasniegta lielāka 5-FU koncentrācija plazmā, lietojot mazāku tegafūra devu.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēts, ka pēc iekšķīgas lietošanas lielāka oteracila koncentrācija tika konstatēta kuņģa-zarnu trakta audos, bet salīdzinoši mazāka koncentrācija tika noteikta asinīs un audzēja audos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Devas paaugstināšanas pētījumā, kurā tika salīdzināta 5-FU panesība, lietojot Teysuno un tegafūru + gimeracilu (bez oteracila), 25 mg/m² devas līmeni nebija iespējams sasniegt bez oteracila, jo tegafūrs + gimeracils radīja devu ierobežojošu toksicitāti (3. pakāpes caureja 2 pacientiem un sirdsdarbības un elpošanas apstāšanās 1 pacientam). 5-FU farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas, lietojot kopā ar oteracilu vai bez tā.

Vidējā 5-FU maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un laukuma zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) rādītāji bija apmēram 3 reizes augstāki pēc Teysuno lietošanas salīdzinājumā ar rezultātu tikai

pēc tegafūra lietošanas, neskatoties uz to, ka Teysuno deva bija 16 reizes mazāka (50 mg tegafūra) salīdzinājumā ar tegafūra lietošanu vienu pašu (800 mg), un to var attiecināt uz DPD inhibīciju gimeracila ietekmē. Maksimālā uracila koncentrācija plazmā tika novērota pēc 4 stundām, un tā atgriezās sākotnējā līmenī apmēram 48 stundas pēc devas lietošanas, norādot, ka gimeracila radītais DPD nomākums ir atgriezenisks.

Pētījums par Teysuno ietekmi uz sirds repolarizāciju, ko veica pacientiem ar progresējošu vēzi, atbilda negatīvas izpētes definīcijai saskaņā ar Starptautiskās Harmonizācijas konferences (ICH) vadlīnijām. Netika novērota konsekventa saikne starp absolūtajām QTcF intervāla vērtībām vai izmaiņām, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem un maksimālo Teysuno sastāvdaļu koncentrāciju plazmā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

I fāzes pētījumi noteica pašreizējo lietošanas shēmu, izvērtējot Teysuno un cisplatīna kopējo iedarbību turpmāk norādītajās devās: 30 mg/m² un 60 mg/m² (novērotā devu ierobežojošā toksicitāte bija nespēks, caureja un dehidratācija); 25 mg/m² un 60 mg/m²; kā arī 25 mg/m² un 75 mg/m². Neskatoties uz to, ka, izmantojot pēdējo devu shēmu, neradās devu ierobežojošā toksicitāte, cisplatīna deva netika paaugstināta virs 75 mg/m².

III fāzes FLAGS pētījumā netika novērota acīmredzama saistība starp 5-FU AUC (Teysuno/cisplatīna grupa) un 5-FU koncentrāciju (5-FU/cisplatīna grupa) 1. cikla laikā un kopējās dzīvildzes (OS) vai dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) efektivitātes rādītājiem.

I fāzes pētījums tikai veikts, lai novērtētu Teysuno sastāvdaļu un metabolītu farmakokinētiku vēža pacientiem ar nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Šajā pētījumā pretaudzēja aktivitāte tika novērtēta pēc labākās kopējas audzēja atbildes reakcijas. Lielākajai daļai pacientu (70,4%) labākā atbildes reakcija bija „stabila slimība” (pamatojoties uz pētnieka novērtējumu, izmantojot RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – Atbildes reakcijas novērtēšanas kritēriji norobežotiem audzējiem) kritērijus), bet 29,6% pacientu labākā kopējā atbildes reakcija bija „progresējoša slimība”. Pirmajā ārstēšanas ciklā netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte.

Progresējošs kuņģa vēzis

8. Dati, kas iegūti daudzcentru, daudz nacionālā (izņemot Āziju), randomizētā, kontrolētā, atklāta marķējuma III fāzes klīniskajā pētījumā (FLAGS) atbalsta Teysuno lietošanu kombinācijā ar cisplatīnu progresējoša kuņģa vēža ārstēšanā. Šajā pētījumā 521 pacients tika randomizēts, lai saņemtu ārstēšanu ar Teysuno (25 mg/m², lietojot to iekšķīgi katru dienu 21 dienas, kam sekoja 7 dienu pārtraukuma periods) un cisplatīnu (75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā vienu reizi 4 nedēļās), un 508 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu ārstēšanu ar 5-FU (1000 mg/m²/24 stundu laikā kā nepārtrauktu intravenozu infūziju no 1. līdz 5. dienai, ko atkārtoja ik pēc 4 nedēļām) un cisplatīnu (100 mg/m² kā intravenozu infūziju 1. dienā, ko atkārtoja reizi 4 nedēļās). Pacientu raksturojums parādīts 10. tabulā.

10. tabula. FLAGS pētījumā iekļauto pacientu demogrāfisko un terapijas sākotnējā stāvokļa rādītāju raksturojums

	Teysuno + cisplatīns 75 mg/m² (N=521)	5-FU + cisplatīns 100 mg/m² (N= 508)
Dzimums, n (%)		
Vīrieši	382 (73)	347 (68)
Sievietes	139 (27)	161 (32)
Vecums, gadi		
Mediāna (diapazons)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rase, n (%)		
Baltie		
Melnādainie vai afroamerikāņi	447 (86)	438 (86)
Āzijas izcelsmes pacienti	5 (1,0)	7 (1,4)
Amerikas indiāņi vai Aļaskas	4 (0,8)	4 (0,8)

pamatiedzīvotāji	4 (0,8)	6 (1,2)
Citi	61 (12)	53 (10)
Funkcionālais stāvoklis pēc ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Primārā bojājuma atrašanās vieta, n (%)		
Kuņģis	438 (84)	417 (82)
Kuņģa–barības vada savienojums	82 (16)	88 (17)
Abi	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastātiskā slimība, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥2 metastāžu vietas	340 (65)	327 (64)

Izvērtējot kopējās dzīvildzes datus, kas bija primārais mērķa kritērijs, Teysuno lietošana kombinācijā ar cisplatīnu neuzrādīja sliktākus rezultātus kā 5-FU lietošana kombinācijā ar cisplatīnu (skatīt 11. tabulu). Primārās analīzes laikā kopējās dzīvildzes novērošanas mediāna pilnās analīzes kopā bija 18,3 mēneši.

11. tabula. Kopējā dzīvildze un dzīvildze bez slimības progresēšanas FLAGS pētījumā

Mērķa kritērijs Populācija	Teysuno+ cisplatīns		5-FU + cisplatīns		Riska attiecība [TI 95%]
	N	Mediāna [TI 95%], mēneši	N	Mediāna [TI 95%], mēneši	
Kopējā dzīvildze					
Ārstēt paredzēto pacientu skaits	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Pilnas analīzes kopa	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Dzīvildze bez slimības progresijas					
Pilnas analīzes kopa	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

TI = ticamības intervāls; Pilnas analīzes kopa = visi randomizētie, ārstētie pacienti, ko ietvēra analīzē (primārās analīzes populācija).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Teysuno visās pediātriskās populācijas apakšgrupās kuņģa adenokarcinomas ārstēšanā (informāciju par zāļu lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Metastātisks kolorektāls vēzis pacientiem pēc ārstēšanas maiņas uz Teysuno, ja nebija iespējams turpināt ārstēšanu ar citu fluorpirimidīnu palmāri plantāras eritrodizestēzijas vai sirds un asinsvadu toksicitātes dēļ.

Eiropas kohortu pētījumā 200 pacientiem, kuru ārstēšana sirds toksicitātes dēļ tika mainīta no terapijas uz 5-FU vai kapecitabīna bāzes uz Teysuno terapiju, ir metastātiska kolorektāla vēža pacientu apakšgrupa (n=53). Šajā metastātiska kolorektāla vēža pacientu apakšgrupā lielākajai daļai pacientu (92%) varēja droši mainīt ārstēšanu uz Teysuno un turpināt ārstēšanu neatkarīgi no zāļu kombinācijām, un atkārtota sirds toksicitāte tika novērota 8% pacientu (visiem 1. pakāpe). 100% pacientu, kuriem tika mainīta ārstēšana, varēja pabeigt plānoto ķīmijterapiju. Turklāt kolorektāla vēža pacientiem, kuriem bija metastātiska slimība, kopējās dzīvildzes mediāna bija 26 mēneši (95% ticamības intervāls 22–31), un piecu gadu dzīvildzes rādītājs bija 12%.

Retrospektīvā kohortu pētījumā 47 metastātiska kolorektāla vēža pacientiem, kuri iekļauti Nīderlandes kolorektālā vēža reģistrā (PLCRC) un kuriem ārstēšana tika mainīta uz S-1 kapecitabīna izraisītas palmāri plantāras eritrodizestēzijas dēļ (n=36) vai sirds toksicitātes dēļ (n=10), laika mediāna no ārstēšanas sākšanas ar kapecitabīnu līdz pirmajai dokumentētajai slimības progresēšanai pēc ārstēšanas sākšanas ar S-1 bija 414 dienas (95% ticamības intervāls 332–568 dienas).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Teysuno vienreizējas un atkārtotas devas farmakokinētiku (FK) kombinācijā ar cisplatīnu izvērtēja trijos pētījumos. Papildus tika veikti astoņpadsmit FK pētījumi, izmantojot atbilstošo shēmu monoterapijā.

Visus pētījumus veica vēža pacientiem.

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 50 mg Teysuno devas lietošanas (izteikta pēc tegafūra satura) cilvēkiem (apmēram 30 mg/m² uz ķermeņa virsmas laukuma, kas tipiskam pacientam ir no 1,56 līdz 2,10 m²; N=14), Teysuno sastāvdaļu tegafūra, gimeracila un oteracila T_{max} mediāna bija attiecīgi 0,5, 1,0, un 2,0 stundas, AUC_{0-inf} un C_{max} vidējais ± standarta novirze (SN) tegafūram bija 14595 ± 4340 ng.h/ml un 1762 ± 279 ng/ml, gimeracilam bija 1884 ± 640 ng.h/ml un 452 ± 102 ng/ml, oteracilam - 556 ± 281 ng.h/ml un 112 ± 52 ng/ml. 5-FU T_{max} mediāna bija 2,0 stundas, vidējais AUC_{0-inf} un C_{max} bija 842 ± 252 ng.h/ml un 174 ± 58 ng/ml. Tegafūra, gimeracila, oteracila un 5-FU koncentrāciju bija iespējams noteikt 10 stundas pēc devas ievadīšanas. Pēc 30 mg/m² devas lietošanas, tegafūrs, gimeracils un oteracils sasniedz līdzsvara koncentrāciju vēlākais 8. dienā.

Pēc vairākkārtējas devas lietošanas (30 mg/m², izsakot pēc tegafūra satura, divas reizes dienā, 14 dienas; N=10), tegafūra, gimeracila un oteracila T_{max} mediāna bija attiecīgi 0,8, 1,0, un 2,0 stundas, atbilstošais vidējais ± SN AUC_(0-12h) un C_{max} tegafūram bija 19967 ± 6027 ng.h/ml un 2970 ± 852 ng/ml, gimeracilam bija 1483 ± 527 ng.h/ml un 305 ± 116 ng/ml, un oteracilam bija 692 ± 529 ng.h/ml un 122 ± 82 ng/ml. 5-FU T_{max} mediāna bija 2,0 stundas un vidējais AUC_(0-12h) un C_{max} attiecīgi bija 870 ± 405 ng.h/ml un 165 ± 62 ng/ml.

Lietojot Teysuno pēc ēšanas, oteracila AUC_{0-inf} samazinās par apmēram 71 %, bet gimeracila – par apmēram 25 % salīdzinājumā ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Vienlaicīga protonu sūkņa inhibitora (PPI) lietošana samazināja pārtikas ietekmi uz oteracila farmakokinētikas profilu, bet ne tik lielā mērā, lai pilnībā novērstu pārtikas ietekmi. 5-FU lietošana pēc ēšanas salīdzinājumā ar zāļu lietošanu tukšā dūšā samazināja AUC_{0-inf} par 15%, bet pārtika nekādi neietekmēja tegafūra efektivitāti (liecinot, ka to neietekmē pārtikas uzņemšana).

5-FU vidējais AUC_{0-inf} un C_{max} bija apmēram 3 reizes augstāks pēc Teysuno lietošanas (50 mg, izsakot pēc tegafūra satura), salīdzinot ar viena paša tegafūra lietošanu (800 mg), savukārt 5-FU metabolīta α-fluor-β-alanīna (FBAL) AUC_{0-inf} un C_{max} vērtības bija apmēram no 15 līdz 22 reizēm zemākas pēc Teysuno ievadīšanas, salīdzinot ar viena paša tegafūra lietošanu.

Teysuno oteracila sastāvdaļa neietekmēja 5-FU, tegafūra, gimeracila, FBAL vai uracila farmakokinētikas profilu. Gimeracila sastāvdaļa neietekmēja tegafūra farmakokinētikas profilu.

Izkliede

Oteracila, gimeracila, 5-FU un tegafūra saistīšanās ar proteīniem bija attiecīgi 8,4 %, 32,2 %, 18,4 %, un 52,3 % apjomā. Saistīšanās ar proteīniem cilvēka serumā nebija atkarīga no oteracila, gimeracila un 5-FU koncentrācijas robežās no 0,1 līdz 1,0 µg/ml, un no tegafūra koncentrācijas robežās no 1,2 līdz 11,8 µg/ml m.

Klīnisku datu par Teysuno radioaktīvi iezīmēto komponentu izkliedi nav. Neskatoties uz to, ka nav pieejami dati par intravenozu Teysuno lietošanu cilvēkiem, tā izklijes tilpumu var aptuveni noteikt pēc šķietamā izklijes tilpuma un urīna ekskrecijas datiem, kas tegafūram, gimeracilam un oteracilam attiecīgi bija 16 l/m², 17 l/m², un 23 l/m².

Biotransformācija

Galvenais tegafūra metabolisma ceļš ir 5-FU pārvēršanās aknās ar CYP2A6 palīdzību, savukārt gimeracils bija stabils cilvēka aknu homogenātā (S9 frakcija) ar adenoziņa 3'-fosfāta 5'-fosfosulfāta litija sāli (PAPS; sulfotransferāzes līdzfaktors) vai nikotīnamīda adenīna dinukleotīda fosfātu (NADPH). Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu rezultātiem, daļa oteracila kuņģa sulas iedarbībā neenzimātiski noārdās līdz 5-azauracilam (5-AZU), un pēc tam gremošanas traktā tiek pārvērsta par cianūrskābi (CA). 5-AZU un CA neinhibē OPRT enzīma aktivitāti. Tikai neliels oteracila daudzums tiek metabolizēts aknās to zemās caurlaidības dēļ.

In vitro novērtējums, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, liecināja, ka ne tegafūrs, ne gimeracils, ne

arī oteracils inhibējoši ietekmi uz pārbaudīto citohroma P450 izoformu enzīmu aktivitāti (t.i., CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4).

In vitro novērtējums, izmantojot primārās cilvēka hepatocītu kultūras, liecināja, ka tegafūram (0,7-70 μM), gimeracilam (0,2-25 μM) un oteracilam (0,04-4 μM) ir neliela induktīva ietekme uz CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4/5 metabolisko aktivitāti, vai arī tās nav nemaz.

Klīniskos pētījumos, izmantojot uracila koncentrāciju plazmā, lai novērtētu DPD aktivitāti, pēc vienreizējas 800 mg tegafūra devas lietošanas nenovēroja nekādas būtiskas izmaiņas uracila koncentrācijā plazmā, savukārt pēc vienreizējas 50 mg Teysuno devas lietošanas uracila koncentrācija plazmā ievērojami paaugstinājās (norādot, ka gimeracils inhibē DPD). Gan pēc vienreizējas devas (50 mg), gan vairākkārtējas Teysuno devas (30 mg/m² divas reizes dienā) lietošanas cilvēkiem maksimālā uracila koncentrācija, kas atspoguļo DPD inhibēšanu, tika novērota apmēram 4 stundas pēc devas lietošanas. Līdzīgs inhibīcijas process tika novērots, lietojot vienreizējas un vairākkārtējas devas. Uracila koncentrācija plazmā atgriezās pie tā sākotnējiem rādītājiem apmēram 48 stundu laikā pēc devas lietošanas, tā norādot uz DPD inhibīcijas atgriezeniskumu, ko nodrošināja gimeracils.

Eliminācija

Cilvēkiem 5-FU šķietamais terminālās eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$) pēc Teysuno (satur tegafūru, 5-FU priekšzāles) lietošanas bija ilgāks (apmēram 1,6 – 1,9 stundas) nekā iepriekš ziņotais pēc 5-FU intravenozas ievadīšanas (no 10 līdz 20 minūtēm). Pēc vienreizējas Teysuno devas, $T_{1/2}$ rādītāji tegafūram bija robežās no 6,7 līdz 11,3 stundām, gimeracilam – no 3,1 līdz 4,1 stundai, bet oteracilam – no 1,8 līdz 9,5 stundām.

Pēc vienreizējas Teysuno devas lietošanas apmēram no 3,8 % līdz 4,2 % no ievadītā tegafūra, no 65 % līdz 72 % no ievadītā gimeracila un no 3,5 % līdz 3,9 % no ievadītā oteracila tika izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu. Kopā ar metabolītiem no 9,5 % līdz 9,7 % no ievadītā tegafūra urīnā izdalījās kā 5-FU un apmēram no 70 % līdz 77 % kā FBAL, kas kopumā veidoja apmēram no 83 % līdz 91 % no ievadītās Teysuno devas (kopā tegafūrs + 5-FU + FBAL). Pēc Teysuno lietošanas gimeracils nekādi neietekmēja tegafūra, FBAL un 5-FU nieru klīrensu, salīdzinot ar klīrensu pēc viena paša tegafūra lietošanas.

Linearitāte/nelinearitāte

Japānā veiktajā I fāzes pētījumā, kurā tika izmantotas 5 devu grupas, lietojot devas robežās no 25 līdz 200 mg/ķermeņa laukuma, novēroja devai proporcionālu tegafūra, gimeracila un oteracila iedarbības palielināšanos. Taču 5-FU iedarbībai bija tendence pastiprināties vairāk nekā proporcionāli, palielinoties tegafūra devai.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Teysuno sastāvdaļu un metabolītu populācijas FK analīzē tika izvērtēta dažādu faktoru ietekme, ieskaitot dzimumu, vecumu, pārtiku, etnisko izcelsmi (baltā rase salīdzinājumā ar Āzijas izcelsmes pacientiem), nieru darbību un aknu darbību 315 pacientiem. Nieru darbība, kā norādīja kreatinīna klīrenss, bija primārais faktors, kas ietekmēja gimeracila un 5-FU iedarbību. Nieru darbībai samazinoties, palielinājās 5-FU iedarbība līdzsvara koncentrācijā. Šī analīze arī parādīja, ka nosliece uz Teysuno farmakokinētikas izmaiņām, ko novēroja palielinoties vecumam, bija saistīta ar izmaiņām nieru darbībā, par ko liecināja kreatinīna klīrensa rādītāji.

Nieru darbības traucējumi

I fāzes Teysuno monoterapijas pētījumā, kurā tika pētīta sastāvdaļu un metabolītu farmakokinētika pacientiem ar normālu nieru darbību un nieru darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 51 līdz 80 ml/min), kas saņēma tādu pašu monoterapijas devu – 30 mg/m² divas reizes dienā (maksimālā pieļaujamā deva monoterapijas gadījumā) kā pacienti ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss >80 ml/min), 5-FU vidējais AUC_{0-inf} palielinājās salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem nieru darbība bija normāla. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 līdz 50 ml/min), kuri saņēma samazinātu devu –

20 mg/m² divas reizes dienā, nebija ievērojamas 5-FU vidējā AUC_{0-inf} palielināšanās salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem nieru darbība bija normāla. 5-FU iedarbības palielināšanās pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem šajā pētījumā kopā ar simulācijas rezultātiem šīs populācijas farmakokinētikas analizē liecina, ka Teysuno deva 25 mg/m², ko lieto divas reizes dienā pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem, var sasniegt tādu 5-FU koncentrāciju plazmā, kas ir līdzīga koncentrācijai pacientiem ar normālu nieru darbību, kuri saņēma 30 mg/m² devu divas reizes dienā kā monoterapiju, kā arī tiem pacientiem, kuriem bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi un kas saņēma 20 mg/m² devu divas reizes dienā.

Pēc samazinātas Teysuno devas 20 mg/m² lietošanas vienu reizi dienā pacientu grupā ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens <30 ml/min) 5-FU vienreizējās devas AUC_{0-inf} un atkārtotu devu AUC_{0-τ} vērtības bija apmēram 2 reizes augstākas pacientu grupā ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientu grupu ar normālu nieru darbību, kas saņēma 30 mg/m² divas reizes dienā. Tādēļ sagaidāms, ka 5-FU dienas devas iedarbība abās grupās ir līdzīga, jo pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem zāļu dienas devas iedarbība ir novērtēta, pamatojoties uz Teysuno nozīmēšanu vienu reizi dienā, savukārt pacientiem ar normālu nieru darbību 5-FU dienas devas iedarbība ir novērtēta, pamatojoties uz Teysuno ievadīšanu divas reizes dienā. Tomēr jāatzīmē, ka 5-FU iedarbība pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem var būt mainīga un negaidīti augstāka nieru darbības svārstību dēļ.

Aknu darbības traucējumi

Nebija nekādu nozīmīgu 5-FU, tegafūra, gimeracila vai oteracila AUC atšķirību pēc vienreizējas vai vairākkārtējas Teysuno 30 mg/m² devas lietošanas divas reizes dienā pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kuriem aknu darbība bija normāla. Pēc vienreizējas devas ievadīšanas novēroja statistiski nozīmīgu 5-FU un gimeracila C_{max} samazināšanos pacientu grupai, kurai bija smagi aknu darbības traucējumi salīdzinājumā ar kontroles grupu, bet šo atšķirību nenovēroja pēc vairākkārtējas devas lietošanas.

Etniskās atšķirības

I fāzes pētījumā tika veikta Teysuno monoterapijas farmakokinētikas izpēte pacientiem no Āzijas valstīm (ķīnieši/malajieši) un baltās rases pacientiem (ASV). Atbilstoši pazeminātai CYP2A6 aktivitātei, ko novēroja pacientiem no Āzijas valstīm, tegafūra AUC₀₋₁₂ bija augstāks un T_{1/2} bija ilgāks pacientu grupai no Āzijas valstīm salīdzinājumā ar baltās rases pacientiem. Gimeracila un uracila AUC₀₋₁₂ vērtības abām grupām bija līdzīgas, kas norāda, ka DPD inhibīcijas process bija līdzīgs abām grupām - pacientiem no Āzijas valstīm un baltās rases pacientiem. 5-FU iedarbībā abās grupās netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības. Oteracila AUC₀₋₁₂ pacientu grupai no Āzijas valstīm bija apmēram divas reizes mazāks nekā baltās rases pacientiem, taču šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas to lielā mainīguma dēļ starp indivīdiem.

Pētījumi Japānas pacientiem norādīja uz CYP2A6*4 polimorfisma ietekmi uz Teysuno farmakokinētiku. Lai gan CYP2A6 atšķirības ir saistītas ar tegafūra farmakokinētisko mainīgumu, gimeracila AUC, ko ietekmē nieru darbība, ir galvenais 5-FU farmakokinētisko mainīgumu noteicošais faktors. III fāzes (FLAGS) pētījumos, tegafūra AUC bija ievērojami augstāks pacientiem ar CYP2A6*4 alēli, taču 5-FU netika konstatētas ievērojamas AUC un nevēlamo reakciju rašanās atšķirības. Tāpēc atšķirības CYP2A6 polimorfismā starp Āzijas un rietumvalstu populācijām nav noteicošais faktors MTD atšķirībās šo populāciju starpā. Lai gan ir pieejami ierobežoti dati par CYP2A6*4/*4 genotipu pacientiem no Japānas, kas tika ārstēti ar Teysuno, tie norāda uz ievērojamu 5-FU līmeņa pazemināšanos šajā subpopulācijā. Šai subpopulācijai nav iespējams sniegt ieteikumus par devu. Šī CYP2A6*4/*4 alēle nav tipiska baltās rases populācijai.

Pediātriskā populācija

Teysuno farmakokinētikas pētījumi pediātriskiem pacientiem nav veikti.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un mērkaķiem tika konstatētas izmaiņas, ko

parasti saista ar pretvēža zāļu lietošanu – citotoksiska ietekme uz ātri dalošos šūnu populācijām, piemēram, anēmija, imūnās un gremošanas sistēmas darbības samazināšanās, traucēta spermatogēze, kā arī vīrišķā un sievišķā dzimuma reproduktīvo orgānu atrofija.

Ārstēšana ar Teysuno izraisīja dažādu ietekmi uz žurku ādu (pēdas pamatnes un astes keratozi) un suņu ādu (ādas kreveles un eroziju). Turklāt pēc atkārtotas devas saņemšanas suņiem tika konstatēta ādas un acu hiperpigmentācija, kā arī radzenes necaurspīdīgums, un žurkām – katarakta. Šīs izmaiņas bija atgriezeniskas.

Teysuno neietekmē fertilitāti vīrišķā un sievišķā dzimuma žurkām, taču tā lietošana jebkurā laikā pēc apaugļošanās žurku un trušu embrijiem izraisīja dažādas ārējas, iekšējo orgānu un skeleta patoloģijas. Tāpēc, lietojot klīniskās devas, ir augsts toksicitātes risks, ko galvenokārt rada tegafūrs (5-FU) un mazākā mērā – oteracils.

Teysuno nebija kancerogēns ne žurkām, ne arī pelēm. *In vitro* pētījumos ar Eimsa testu Teysuno nebija mutagēns. Teysuno bija klastogēns *in vitro* pētījumos ar Ķīnas kāmju plaušu šūnām, un tas nelielā mērā bija klastogēns *in vivo* pētījumos ar peles kaulu smadzeņu šūnām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Nātrija laurilsulfāts

Talks

Apdrukātas tinte

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Indigo karmīns (E132)

Karnauba vasks

Balināts šellaks

Glicerīna monooleāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi PHTFE/PVH//Al blisteri, pa 14 kapsulām katrā Katrs iepakojums satur 42 vai 84 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pēc rīkošanās ar kapsulām ir jānomazgā rokas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 14. marts
Pārreģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI.

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra cietā kapsula satur 15 mg tegafūra, 4,35 mg gimeracila un 11,8 mg oteracila (monokālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

Skatiet sīkāku informāciju lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas.

42 kapsulas

84 kapsulas

126 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

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

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Nordic Group B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg cietās kapsulas
tegafur/gimeracil/oteracil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 20 mg tegafūra, 5,8 mg gimeracila un 15,8 mg oteracila (monokālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

Skatiet sīkāku informāciju lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas.

42 kapsulas

84 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

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

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Nordic Group B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg cietās kapsulas
Tegafur/gimeracil/oteracil

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Teysuno un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Teysuno lietošanas
3. Kā lietot Teysuno
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Teysuno
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Teysuno un kādam nolūkam tās lieto

Teysuno satur aktīvās vielas tegafūru, gimeracilu un oteracilu.

Teysuno pieder fluorpirimidīnu zāļu grupai, kas pazīstama kā pretaudzēja līdzekļi un kas aptur vēža šūnu augšanu.

Teysuno izraksta ārsts, lai :

- ārstētu pieaugušos pacientus ar progresējošu kuņģa vēzi, un šīs zāles lieto kopā ar otru pretvēža līdzekli – cisplatīnu.
- ārstētu izplatījušos (metastātisku) resnās zarnas un taisnās zarnas vēzi, ja nav iespējams turpināt ārstēšanu ar citu fluorpirimidīnu (pretvēža zāles, kas pieder pie tās pašas zāļu grupas kā Teysuno) uz plaukstu un pēdu ādas novērojamu blakusparādību (palmāri plantāra eritrodizestēzija) vai ar sirdi saistītu blakusparādību dēļ. Šo pacientu ārstēšanā izmanto tikai Teysuno vai Teysuno kopā ar citām pretvēža zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Teysuno lietošanas

Nelietojiet Teysuno šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tegafūru, gimeracilu, oteracilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat citas fluorpirimidīnu grupas pretvēža zāles, piemēram, fluoruracilu un kapecitabīnu, vai tad, ja Jums ir bijušas smagas un negaidītas reakcijas uz fluorpirimidīniem;
- ja Jūs zināt, ka Jums ir enzīma dihidropiridīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums (pilnīgs DPD deficīts);
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir smagas asins slimības;
- ja Jums ir nieru slimība un nepieciešama dialīze;
- ja Jūs pašlaik lietojat vai pēdējo 4 nedēļu laikā esat lietojis brivudīnu *herpes zoster* (vējbaku vai jostas rozes) terapijas ietvaros.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Teysuno lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- asins slimības;

- nieru slimība;
- kuņģa un/vai zarnu darbības traucējumi, piemēram, sāpes, caureja, vemšana un dehidratācija;
- acu bojājumi, piemēram, sausās acs sindroms vai pastiprināta asarošana;
- vai ir bijusi aknu infekcija ar B hepatīta vīrusu, jo Jūsu ārsts var vēlēt Jūs rūpīgāk uzraudzīt;
- daļējs enzīma dihidropiridīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums;
- ģimenes loceklis ar daļēju vai pilnīgu enzīma dihidropiridīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkumu.

DPD deficīts: DPD deficīts ir ģenētisks stāvoklis, kas parasti nav saistīts ar veselības traucējumiem, ja vien Jūs nesaņemat noteiktas zāles. Ja Jums ir DPD deficīts un lietojat Teysuno, Jums ir paaugstināts smagu blakusparādību (minētas 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”) risks. Ieteicams veikt Jums DPD deficīta pārbaudi pirms ārstēšanas uzsākšanas. Ja Jums ir enzīma aktivitātes trūkums, Jūs nedrīkstat lietot Teysuno. Ja Jums ir samazināta enzīma aktivitāte (daļējais deficīts), Jūsu ārsts var nozīmēt samazinātu devu. Ja Jums ir negatīvs DPD deficīta pārbaudes rezultāts, smagas un dzīvībai bīstamas blakusparādības var joprojām rasties.

Bērni un pusaudži

Teysuno lietošana nav ieteicama bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Teysuno

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūs nedrīkstat lietot brivudīnu (pretvīrusu līdzeklis jostas rozes vai vējbaku ārstēšanai) vienlaicīgi ar Teysuno terapiju (ieskaitot jebkurus pārtraukuma periodus, kad Jūs nelietojat Teysuno kapsulas).

Ja Jūs esat lietojis brivudīnu, Jums jāgaida vismaz 4 nedēļas pēc brivudīna lietošanas pārtraukšanas pirms ārstēšanas ar Teysuno uzsākšanas. Skatīt arī sadaļu “Nelietojiet Teysuno šādos gadījumos”.

Jums jābūt īpaši piesardzīgam arī, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- citas fluorpirimidīnu grupas zālēs, piemēram, pretsēnīšu līdzekli flucitozīnu. Teysuno nevar izmantot kā citu iekšķīgi lietojamu fluorpirimidīnu savienojumu aizstājēju;
- enzīma CYP2A6 inhibitorus, kuri aktivizē Teysuno, piemēram, tranilciproimīnu un metoksalēnu;
- folīnskābi (bieži lieto ķīmijterapijā kopā ar metotreksātu);
- asinis šķidrinošas zāles: kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantus, piemēram, varfarīnu;
- zāles epilepsijas lēkmju un trīces ārstēšanai, piemēram, fenitoīnu;
- zāles podagras ārstēšanai, piemēram, allopurinolu.

Teysuno kopā ar uzturu

Teysuno jālieto vismaz vienu stundu pirms vai pēc ēšanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs nedrīkstat lietot Teysuno, ja esat grūtniece, vai arī domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība.

Teysuno lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas Jums jālieto efektīva kontracepcija. Ja šajā laikā iestājas grūtniecība, Jums par to jāinformē savs ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Teysuno lietošanas laikā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ir jāievēro piesardzība, jo Teysuno var izraisīt nogurumu, sliktu dūšu vai neskaidru redzi. Ja Jums rodas kādas šaubas, pastāstiet par to savam ārstam.

Teysuno satur laktozi

(cukura veidu). Ja ārsts ir teicis, ka jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Teysuno

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ārsts pateiks, cik liela deva Jums ir vajadzīga, kad tā ir jālieto un cik ilgi šīs zāles jālieto. Teysuno devu ārsts noteiks, pamatojoties uz Jūsu augumu un svaru. Ārsts var devu samazināt, ja Jums rodas blakusparādības, kas izpaužas pārāk smagi.

Teysuno kapsulas jānorij kopā ar ūdeni vismaz vienu stundu pirms vai pēc ēšanas. Teysuno jālieto katru dienu, divas reizes dienā (no rīta un vakarā).

Kuņģa vēža gadījumā:

Teysuno kapsulas parasti lieto 21 dienu, kam seko 7 dienu pārtraukuma periods (šajā laikā zāles netiek lietotas). Minētais 28 dienu periods ir viens ārstēšanas cikls. Šos ciklus atkārto.

Teysuno jālieto kopā ar citām pretvēža zālēm – cisplatīnu. Cisplatīna lietošana ir jāpārtrauc pēc 6 ārstēšanas cikliem. Pēc tam, kad pārtraukta cisplatīna lietošana, ārstēšanu ar Teysuno var turpināt.

Metastātiska resnās zarnas un taisnās zarnas vēža gadījumā:

Teysuno kapsulas parasti lieto 14 dienas, pēc kurām seko 7 dienas ilgs pārtraukums (kad kapsulas nelieto). Šis 21 dienu ilgais periods ir viens ārstēšanas cikls. Ārstēšanas cikli tiek atkārtoti.

Teysuno var būt jālieto kopā ar citām pretvēža zālēm (cisplatīnu, oksaliplatīnu, irinotekānu vai bevacizumabu) atkarībā no ārstēšanas.

Ja esat lietojis Teysuno vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā noteikts, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Teysuno

Izlaisto devu nedrīkst lietot vēlāk un nelietoiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Tā vietā turpiniet lietot zāles, kā paredzēts, un konsultējieties ar savu ārstu.

Ja pārtraucat lietot Teysuno

Pārtraucot lietot Teysuno, nekādas blakusparādības nerodas. Ja lietojat asinis šķidrinošas zāles vai pretepilepsijas zāles, pārtraucot Teysuno lietošanu, var būt nepieciešama Jūsu zāļu devas pielāgošana.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādību simptomus pacienti paši var viegli konstatēt, taču, lai noteiktu citus simptomus, ir nepieciešams veikt asins analīzes. Ārsts ar Jums to pārrunās un paskaidros iespējamo, ar ārstēšanu saistīto risku un ieguvumu.

Ļoti bieži novērojamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- caureja, slikta dūša, vemšana, aizcietējums

- ja Jums ir caureja biežāk nekā 4 reizes dienā vai naktī vai arī Jums parādās mutes iekaisums kopā ar caureju, **nekavējoties pārtrauciet Teysuno lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam;**
- ja Jums ir caureja, nelietoiet šķiedrām bagātus, taukainus un asus ēdienus;
- dzeriet daudz šķidruma starp ēdienreizēm, lai aizstātu zaudēto šķidruma daudzumu un nepieļautu dehidratācijas rašanos, asins tilpuma samazināšanos, kā arī izmaiņas asins sāļu vai ķīmiskajā sastāvā;
- ja Jums ir slikta dūša un Jūs izvemjat lietoto zāļu devu, pastāstiet par to savam ārstam.

- Izvēmtās devas vietā nelietojiet citu devu;
- ja Jums ir vemšana biežāk nekā divas reizes 24 stundu laikā, **nekavējoties pārtrauciet Teysuno lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam;**
- lai kļūtu vieglāk sliktas dūšas un vemšanas gadījumā:
 - atgulieties un dziļi ieelpojiet, kad sajūtat sliktu dūšu;
 - nevalkājiet ciešu apģērbu;
- **samazināts sarkano asins šūnu skaits**, kas var izraisīt anēmiju:
 - Jums var rasties šādi simptomi – aukstas rokas un kājas, bālums, reibonis, nogurums, elpas trūkums;
 - ja Jums rodas jebkādi no šiem simptomiem, mēģiniet daudz nestrādāt un pamatīgi izgulēties un atpūsties;
- **samazināts balto asins šūnu skaits**, kas var paaugstināt smagu lokālo (piemēram, mutes, plaušu, urīnceļu) infekcijas risku:
 - Jums var rasties tādi simptomi kā drudzis, drebuļi, klepus, kakla iekaisums;
 - ja Jums ir drudzis ar temperatūru 38,5° C vai augstāku, **nekavējoties pārtrauciet Teysuno lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam;**
 - lai nepieļautu inficēšanās risku, neapmeklējiet vietas, kur ir daudz cilvēku, pēc atgriešanās mājās izskalojiet kaklu un nomazgājiet rokas pirms ēšanas un pēc tualetes lietošanas;
- **samazināts trombocītu skaits**, kas var paaugstināt asiņošanas risku:
 - ja Jums rodas ādas, mutes (pēc zobu tīrīšanas), deguna, elpceļiem, gremošanas trakta, zarnām utt. asiņošana, **nekavējoties pārtrauciet Teysuno lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam;**
 - lai novērstu asiņošanas rašanos, izvairieties no smagiem darbiem vai dalības spraigās sporta nodarbībās, tādejādi izvairieties no ievainojumiem un zilumiem. Valkājiet brīvu apģērbu, lai aizsargātu ādu. Tīriet zobus un šņauciet degunu uzmanīgi;
- **ēstgribas zudums (anoreksija)** var izraisīt ķermeņa masas samazināšanos un dehidratāciju:
 - Jums var rasties dehidratācija, ja pietiekami neēdat un/vai neuzņemat pietiekamu daudzumu ūdens;
 - ja Jums rodas dehidratācija, tā var izpausties ar šādiem simptomiem – sausumu mutē, nespēku, sausu ādu, reiboni, krampjiem;
 - centieties ēst regulāri un nelielos daudzumos, izvairieties no trekniem un asiem ēdieniem; pat tad, ja nejutaties izsalcis, turpiniet ēst, cik spējat, lai nodrošinātu vajadzīgo barības vielu uzņemšanu;
 - ja jūtat nogurumu, kā arī, ja Jums ir drudzis kopā ar ēstgribas zudumu, nekavējoties paziņojiet par to savam ārstam;
- **nervu sistēmas traucējumi:** Jums var rasties nejutīgums, tirpšana, sāpes, neparastas sajūtas, muskuļu vājums, trīce vai kustību traucējumi;
- **nespēks un nogurums** ir blakusparādības, ko var izraisīt citu zāļu lietošana.

Bieži novērojamas blakusparādības (var rasties 1-10 no 100 cilvēkiem) ir:

- **nervu sistēmas traucējumi:** galvassāpes, reibonis, bezmiegs, garšas sajūtas izmaiņas;
- **acis:** acu problēmas, nepatīkama sajūta, ko rada palielināta vai samazināta asarošana; redzes traucējumi, nopietna saslimšana ar pūšļu veidošanos acīs, acs virsējā slāņa nodilšanu (radzenes eroziju).
- **ausis:** dzirdes traucējumi;
- **asinsvadi:** augsts vai zems asinsspiediens, trombu veidošanās kājās un plaušās;
- **plaušas un deguns:** elpas trūkums, klepus;
- **zarnas un mute:** sausuma sajūta mutē, mutes, rīkles un barības vada iekaisums, žagas, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, kuņģa vai zarnu iekaisums, kuņģa, tievo zarnu un resno zarnu perforācija;
- **aknas:** acu un ādas dzelte, izmaiņas asins analīžu rezultātos, kas norāda uz aknu darbību;
- **āda:** matu izkrišana, nieze, izsitumi, dermatīts, ādas reakcijas, sausa āda, reakcija uz plaukstām un pēdām (sāpes, pietūkums, plaukstu un/vai pēdu apsārtums), pigmentācijas plankumi uz ādas;
- **nieres:** samazināts urīna daudzums, izmaiņas asins analīžu rezultātos, kas norāda uz nieru darbību, nieru darbības traucējumi vai nieru mazspēja;
- **citas:** drebuļi, ķermeņa masas samazināšanās, pietūkums specifiskās vietās, kā arī sāpes muskuļos un kaulos.

Retāk novērojamas blakusparādības (var rasties 1-10 no 1 000 cilvēkiem) ir:

- **psihiskie traucējumi:** redzes un dzirdes halucinācijas, personības izmaiņas, nespēja atrasties miera stāvoklī, apjukums, nervozitāte, depresija, seksuālā disfunkcija;
- **nervu sistēmas traucējumi:** balss traucējumi, nespēja runāt un saprast vārdus, atmiņas traucējumi, nestabila gaita, līdzsvara traucējumi, vājums vienā ķermeņa pusē, miegainība, nervu iekaisums, izmaiņas ožas sajūtās, smadzeņu disfunkcija, ģībonis, samaņas zudums, trieka, krampju lēkmes;
- **acis:** niezošas un apsārtušas acis, alergiskas reakcijas, augšējā plakstiņa noslīdēšana;
- **ausis:** izteikts reibonis, ausu aizlikums, nepatīkama sajūta ausīs;
- **sirds:** neregulāra vai ātra sirdsdarbība, sāpes krūtīs, liekā šķidruma uzkrāšanās ap sirdi, sirdslēkme, sirds mazspēja;
- **asinsvadi:** vēnu iekaisums, karstumviļņi;
- **plaušas un deguns:** iesnas, balss traucējumi, deguna aizlikums, rīkles apsārtums, siena drudzis;
- **zarnas un mute:** šķidruma uzkrāšanās vēderā, kuņģa-barības vada atviļņa slimība, pastiprināta siekalu izdalīšanās, pastiprināta vēdera uzpūšanās un atraugāšanās, lūpu iekaisums, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, sāpes mutē, patoloģiskas barības vada muskuļu kontrakcijas, kuņģa un zarnu trakta nosprostojums, kuņģa čūlas, retroperitoneālā fibroze, ātra zobu plaisāšana un lūšana, apgrūtināta rīšana, siekalu dziedera darbības traucējumi, hemoroīdi;
- **āda:** ādas krāsas zudums, ādas lobīšanās, pastiprināts ķermeņa apmatojums, nagu sarūkšana, pastiprināta svīšana;
- **vispārēji:** vispārējā stāvokļa pasliktināšanās, svara palielināšanās, apsārtums un pietūkums injekcijas vietā, sāpes un asiņošana vēža skartajā rajonā, vairāku orgānu darbības mazspēja;
- **izmaiņas asins analīžu rezultātos:** paaugstināts cukura līmenis asinīs, paaugstināta tauku koncentrācija asinīs, izmaiņas asins recēšanas laikā, palielināts asins šūnu daudzums, zems vai augsts olbaltumvielu līmenis;
- **citas:** bieža urinēšana, asinis urīnā, sāpēs pakausī, sāpes mugurā, sāpes krūtīs, muskuļu saspringums vai krampji, locītavu pietūkums, nepatīkama sajūta locekļos, muskuļu vājums, artrīta saasināšanās, iekaisums un sāpes.

Reti novērojamas blakusparādības (var rasties 1-10 no 10 000 cilvēkiem) un ļoti reti novērojamas blakusparādības (rodas mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem) ir:

- akūta aknu mazspēja;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- muskuļu bojājums;
- ožas sajūtas zudums;
- alerģija pret saules gaismu;
- plaša asinsvadu nosprostošanās un asiņošana;
- slimība, kas ietekmē smadzeņu balto vielu;
- nopietna slimība ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē un uz dzimumorgāniem;
- B hepatīta infekcijas atkārtotāšanās (reaktivācija), ja Jums kādreiz ir bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, nekavējoties pārtrauciet Teysuno lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Teysuno

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera pēc "EXP" un kastītes pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Teysuno satur

- Aktīvās vielas ir tegafūrs, gimeracils un oteracils.

Katra cietā kapsula satur 15 mg tegafūra, 4,35 mg gimeracila, un 11,8 mg oteracila (monokālija sāls veidā).

- Citas sastāvdaļas ir:
 kapsulas saturs: laktozes monohidrāts, magnija stearāts.
 Kapsulas apvalks: želantīns, sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E 171), nātrija laurilsulfāts, talka.
 Tinte: sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), Indigo karmīns (E132), karnauba vasks, balināts šellaks, glicerīna monooleāts.

Teysuno ārējais izskats un iepakojums

Cietajām kapsulām ir balts korpuss un necaurspīdīgs, brūns vāciņš, kam ir uzdruka „TC448” pelēkā krāsā. Katrā blisterī ir 14 kapsulas.

Katrs iepakojums satur 42 kapsulas, 84 kapsulas vai 126 kapsulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Nordic Pharma

Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224

info@nordicpharma.be

Lietuva

Nordic Pharma (France)

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

info@nordicpharma.com

България

AMRING FARMA SRL,

Tel. : +40 31 620 1204

RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Nordic Pharma

Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224

info@nordicpharma.be

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
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

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

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

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

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

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

Italia

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg cietās kapsulas Tegafur/gimeracil/oteracil

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Teysuno un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Teysuno lietošanas
3. Kā lietot Teysuno
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Teysuno
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Teysuno un kādam nolūkam tās lieto

Teysuno satur aktīvās vielas tegafūru, gimeracilu un oteracilu.

Teysuno pieder fluorpirimidīnu zāļu grupai, kas pazīstama kā pretaudzēja līdzekļi un kas aptur vēža šūnu augšanu.

Teysuno izraksta ārsts, lai :

- ārstētu pieaugušos pacientus ar progresējošu kuņģa vēzi, un šīs zāles lieto kopā ar otru pretvēža līdzekli – cisplatīnu.
- ārstētu izplatījušos (metastātisku) resnās zarnas un taisnās zarnas vēzi, ja nav iespējams turpināt ārstēšanu ar citu fluorpirimidīnu (pretvēža zāles, kas pieder pie tās pašas zāļu grupas kā Teysuno) uz plaukstu un pēdu ādas novērojamu blakusparādību (palmāri plantāra eritrodizestēzija) vai ar sirdi saistītu blakusparādību dēļ. Šo pacientu ārstēšanā izmanto tikai Teysuno vai Teysuno kopā ar citām pretvēža zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Teysuno lietošanas

Nelietojiet Teysuno šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tegafūru, gimeracilu, oteracilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat citas fluorpirimidīnu grupas pretvēža zāles, piemēram, fluoruracilu un kapecitabīnu, vai tad, ja Jums ir bijušas smagas un negaidītas reakcijas uz fluorpirimidīniem;
- ja Jūs zināt, ka Jums ir enzīma dihidropiridīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums (pilnīgs DPD deficīts);
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir smagas asins slimības;
- ja Jums ir nieru slimība un nepieciešama dialīze;
- ja Jūs pašlaik lietojat vai pēdējo 4 nedēļu laikā esat lietojis brivudīnu *herpes zoster* (vējbuku vai jostas rozes) terapijas ietvaros.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Teysuno lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- asins slimības;
- nieru slimība;
- kuņģa un/vai zarnu darbības traucējumi, piemēram, sāpes, caureja, vemšana un dehidratācija;
- acu bojājumi, piemēram, sausās acs sindroms vai pastiprināta asarošana;
- vai ir bijusi aknu infekcija ar B hepatīta vīrusu, jo Jūsu ārsts var vēlēt Jūs rūpīgāk uzraudzīt;
- daļējs enzīma dihidropiridīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums;
- ģimenes loceklis ar daļēju vai pilnīgu enzīma dihidropiridīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkumu.

DPD deficīts: DPD deficīts ir ģenētisks stāvoklis, kas parasti nav saistīts ar veselības traucējumiem, ja vien Jūs nesaņemat noteiktas zāles. Ja Jums ir DPD deficīts un lietojat Teysuno, Jums ir paaugstināts smagu blakusparādību (minētas 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”) risks. Ieteicams veikt Jums DPD deficīta pārbaudi pirms ārstēšanas uzsākšanas. Ja Jums ir enzīma aktivitātes trūkums, Jūs nedrīkstat lietot Teysuno. Ja Jums ir samazināta enzīma aktivitāte (daļējais deficīts), Jūsu ārsts var nozīmēt samazinātu devu. Ja Jums ir negatīvs DPD deficīta pārbaudes rezultāts, smagas un dzīvībai bīstamas blakusparādības var joprojām rasties.

Bērni un pusaudži

Teysuno lietošana nav ieteicama bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Teysuno

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūs nedrīkstat lietot brivudīnu (pretvīrusu līdzeklis jostas rozes vai vējbaku ārstēšanai) vienlaicīgi ar Teysuno terapiju (ieskaitot jebkuru pārtraukuma periodus, kad Jūs nelietojat Teysuno kapsulas).

Ja Jūs esat lietojis brivudīnu, Jums jāgaida vismaz 4 nedēļas pēc brivudīna lietošanas pārtraukšanas pirms ārstēšanas ar Teysuno uzsākšanas. Skatīt arī sadaļu “Nelietojiet Teysuno šādos gadījumos”.

Jums jābūt īpaši piesardzīgam arī, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- citas fluorpirimidīnu grupas zāles, piemēram, pretsēnīšu līdzekli flucitozīnu. Teysuno nevar izmantot kā citu iekšķīgi lietojamu fluorpirimidīnu savienojumu aizstājēju;
- enzīma CYP2A6 inhibitorus, kuri aktivizē Teysuno, piemēram, tranilcipromīnu un metoksalēnu;
- folīnskābi (bieži lieto ķīmijterapijā kopā ar metotreksātu);
- asinis šķidrinošas zāles: kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantus, piemēram, varfarīnu;
- zāles epilepsijas lēkmju un trīces ārstēšanai, piemēram, fenitoīnu;
- zāles podagras ārstēšanai, piemēram, allopurinolu.

Teysuno kopā ar uzturu

Teysuno jālieto vismaz vienu stundu pirms vai pēc ēšanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs nedrīkstat lietot Teysuno, ja esat grūtniece, vai arī domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība.

Teysuno lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas Jums jālieto efektīva kontracepcija. Ja šajā laikā iestājas grūtniecība, Jums par to jāinformē savs ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Teysuno lietošanas laikā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ir jāievēro piesardzība, jo Teysuno var

izraisīt nogurumu, sliktu dūšu vai neskaidru redzi. Ja Jums rodas kādas šaubas, pastāstiet par to savam ārstam.

Teysuno satur laktozi

(cukura veidu). Ja ārsts ir teicis, ka jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Teysuno

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ārsts pateiks, cik liela deva Jums ir vajadzīga, kad tā ir jālieto un cik ilgi šīs zāles jālieto. Teysuno devu ārsts noteiks, pamatojoties uz Jūsu augumu un svaru. Ārsts var devu samazināt, ja Jums rodas blakusparādības, kas izpaužas pārāk smagi.

Teysuno kapsulas jānorij kopā ar ūdeni vismaz vienu stundu pirms vai pēc ēšanas. Teysuno jālieto katru dienu, divas reizes dienā (no rīta un vakarā).

Kuņģa vēža gadījumā:

Teysuno kapsulas parasti lieto 21 dienu, kam seko 7 dienu pārtraukuma periods (šajā laikā zāles netiek lietotas). Minētais 28 dienu periods ir viens ārstēšanas cikls. Šos ciklus atkārto.

Teysuno jālieto kopā ar citām pretvēža zālēm – cisplatīnu. Cisplatīna lietošana ir jāpārtrauc pēc 6 ārstēšanas cikliem. Pēc tam, kad pārtraukta cisplatīna lietošana, ārstēšanu ar Teysuno var turpināt.

Metastātiska resnās zarnas un taisnās zarnas vēža gadījumā:

Teysuno kapsulas parasti lieto 14 dienas, pēc kurām seko 7 dienas ilgs pārtraukums (kad kapsulas nelieto). Šis 21 dienu ilgais periods ir viens ārstēšanas cikls. Ārstēšanas cikli tiek atkārtoti.

Teysuno var būt jālieto kopā ar citām pretvēža zālēm (cisplatīnu, oksaliplatīnu, irinotekānu vai bevacizumabu) atkarībā no jūsu ārstēšanas.

Ja esat lietojis Teysuno vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā noteikts, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Teysuno

Izlaisto devu nedrīkst lietot vēlāk un nelietoiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Tā vietā turpiniet lietot zāles, kā paredzēts, un konsultējieties ar savu ārstu.

Ja pārtraucat lietot Teysuno

Pārtraucot lietot Teysuno, nekādas blakusparādības nerodas. Ja lietojat asinis šķidrinošas zāles vai pretepilepsijas zāles, pārtraucot Teysuno lietošanu, var būt nepieciešama Jūsu zāļu devas pielāgošana. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādību simptomus pacienti paši var viegli konstatēt, taču, lai noteiktu citus simptomus, ir nepieciešams veikt asins analīzes. Ārsts ar Jums to pārrunās un paskaidros iespējamo, ar ārstēšanu saistīto risku un ieguvumu.

Ļoti bieži novērojamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- caureja, slikta dūša, vemšana, aizcietējums

- ja Jums ir caureja biežāk nekā 4 reizes dienā vai naktī vai arī Jums parādās mutes iekaisums kopā ar caureju, **nekavējoties pārtrauciet Teysuno lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam;**
- ja Jums ir caureja, nelietojiet šķiedrām bagātus, taukainus un asus ēdienus; dzeriet daudz šķidruma starp ēdienreizēm, lai aizstātu zaudēto šķidruma daudzumu un nepieļautu dehidratācijas rašanos, asins tilpuma samazināšanos, kā arī izmaiņas asins sāļu vai ķīmiskajā sastāvā;
- ja Jums ir slikta dūša un Jūs izvemjat lietoto zāļu devu, pastāstiet par to savam ārstam. Izvēmtās devas vietā nelietojiet citu devu;
- ja Jums ir vemšana biežāk nekā divas reizes 24 stundu laikā, **nekavējoties pārtrauciet Teysuno lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam;**
- lai kļūtu vieglāk sliktas dūšas un vemšanas gadījumā:
 - atgulieties un dziļi ieelpojiet, kad sajūtat sliktu dūšu;
 - nevalkājiet ciešu apģērbu;
- **samazināts sarkano asins šūnu skaits**, kas var izraisīt anēmiju:
 - Jums var rasties šādi simptomi – aukstas rokas un kājas, bālums, reibonis, nogurums, elpas trūkums;
 - ja Jums rodas jebkādi no šiem simptomiem, mēģiniet daudz nestrādāt un pamatīgi izgulēties un atpūsties;
- **samazināts balto asins šūnu skaits**, kas var paaugstināt smagu lokālo (piemēram, mutes, plaušu, urīnceļu) infekcijas risku:
 - Jums var rasties tādi simptomi kā drudzis, drebuļi, klepus, kakla iekaisums;
 - ja Jums ir drudzis ar temperatūru 38,5° C vai augstāku, **nekavējoties pārtrauciet Teysuno lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam;**
 - lai nepieļautu inficēšanās risku, neapmeklējiet vietas, kur ir daudz cilvēku, pēc atgriešanās mājās izskalojiet kaklu un nomazgājiet rokas pirms ēšanas un pēc tualetes lietošanas;
- **samazināts trombocītu skaits**, kas var paaugstināt asiņošanas risku:
 - ja Jums rodas ādas, mutes (pēc zobu tīrīšanas), deguna, elpceļiem, gremošanas trakta, zarnām utt. asiņošana, **nekavējoties pārtrauciet Teysuno lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam;**
 - lai novērstu asiņošanas rašanos, izvairieties no smagiem darbiem vai dalības spraigās sporta nodarbībās, tādejādi izvairieties no ievainojumiem un zilumiem. Valkājiet brīvu apģērbu, lai aizsargātu ādu. Tīriet zobus un šņauciet degunu uzmanīgi;
- **ēstgribas zudums (anoreksija)** var izraisīt ķermeņa masas samazināšanos un dehidratāciju:
 - Jums var rasties dehidratācija, ja pietiekami neēdat un/vai neuzņemat pietiekamu daudzumu ūdens;
 - ja Jums rodas dehidratācija, tā var izpausties ar šādiem simptomiem – sausumu mutē, nespēku, sausu ādu, reiboni, krampjiem;
 - centieties ēst regulāri un nelielos daudzumos, izvairieties no trekniem un asiem ēdieniem; pat tad, ja nejūtaties izsalcis, turpiniet ēst, cik spējat, lai nodrošinātu vajadzīgo barības vielu uzņemšanu;
 - ja jūtat nogurumu, kā arī, ja Jums ir drudzis kopā ar ēstgribas zudumu, nekavējoties paziņojiet par to savam ārstam;
- **nervu sistēmas traucējumi**: Jums var rasties nejutīgums, tirpšana, sāpes, neparastas sajūtas, muskuļu vājums, trīce vai kustību traucējumi;
- **nespēks un nogurums** ir blakusparādības, ko var izraisīt citu zāļu lietošana.

Bieži novērojamas blakusparādības (var rasties 1-10 no 100 cilvēkiem) ir:

- **nervu sistēmas traucējumi**: galvassāpes, reibonis, bezmiegs, garšas sajūtas izmaiņas;
- **acis**: acu problēmas, nepatīkama sajūta, ko rada palielināta vai samazināta asarošana; redzes traucējumi, nopietna saslīmšana ar pūšļu veidošanos acīs, acs virsējā slāņa nodilšanu (radzenes eroziju).
- **ausis**: dzirdes traucējumi;

- **asinsvadi:** augsts vai zems asinsspiediens, trombu veidošanās kājās un plaušās;
- **plaušas un deguns:** elpas trūkums, klepus;
- **zarnas un mute:** sausuma sajūta mutē, mutes, rīkles un barības vada iekaisums, žagas, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, kuņģa vai zarnu iekaisums, kuņģa, tievo zarnu un resno zarnu perforācija;
- **aknas:** acu un ādas dzelte, izmaiņas asins analīžu rezultātos, kas norāda uz aknu darbību;
- **āda:** matu izkrišana, nieze, izsitumi, dermatīts, ādas reakcijas, sausa āda, reakcija uz plaukstām un pēdām (sāpes, pietūkums, plaukstu un/vai pēdu apsārtums), pigmentācijas plankumi uz ādas;
- **nieres:** samazināts urīna daudzums, izmaiņas asins analīžu rezultātos, kas norāda uz nieru darbību, nieru darbības traucējumi vai nieru mazspēja;
- **citas:** drebuļi, ķermeņa masas samazināšanās, pietūkums specifiskās vietās, kā arī sāpes muskuļos un kaulos.

Retāk novērojamas blakusparādības (var rasties 1-10 no 1 000 cilvēkiem) ir:

- **psihiskie traucējumi:** redzes un dzirdes halucinācijas, personības izmaiņas, nespēja atrasties miera stāvoklī, apjukums, nervozitāte, depresija, seksuālā disfunkcija;
- **nervu sistēmas traucējumi:** balss traucējumi, nespēja runāt un saprast vārdus, atmiņas traucējumi, nestabila gaita, līdzsvara traucējumi, vājums vienā ķermeņa pusē, miegainība, nervu iekaisums, izmaiņas ožas sajūtās, smadzeņu disfunkcija, ģībonis, samaņas zudums, trieka, krampju lēkmes;
- **acis:** niezošas un apsārtušas acis, alerģiskas reakcijas, augšējā plakstiņa noslīdēšana;
- **ausis:** izteikts reibonis, ausu aizlikums, nepatīkama sajūta ausīs;
- **sirds:** neregulāra vai ātra sirds darbība, sāpes krūtīs, liekā šķidruma uzkrāšanās ap sirdi, sirdslēkme, sirds mazspēja;
- **asinsvadi:** vēnu iekaisums, karstumviļņi;
- **plaušas un deguns:** iesnas, balss traucējumi, deguna aizlikums, rīkles apsārtums, siena drudzis;
- **zarnas un mute:** šķidruma uzkrāšanās vēderā, kuņģa-barības vada atviļņa slimība, pastiprināta siekalu izdalīšanās, pastiprināta vēdera uzpūšanās un atraugāšanās, lūpu iekaisums, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, sāpes mutē, patoloģiskas barības vada muskuļu kontrakcijas, kuņģa un zarnu trakta nosprostošanās, kuņģa čūlas, retroperitoneālā fibroze, ātra zobu plaisāšana un lūšana, apgrūtināta rīšana, siekalu dziedera darbības traucējumi, hemoroīdi;
- **āda:** ādas krāsas zudums, ādas lobīšanās, pastiprināts ķermeņa apmatojums, nagu sarūkšana, pastiprināta svīšana;
- **vispārēji:** vispārējā stāvokļa pasliktināšanās, svara palielināšanās, apsārtums un pietūkums injekcijas vietā, sāpes un asiņošana vēža skartajā rajonā, vairāku orgānu darbības mazspēja;
- **izmaiņas asins analīžu rezultātos:** paaugstināts cukura līmenis asinīs, paaugstināta tauku koncentrācija asinīs, izmaiņas asins recēšanas laikā, palielināts asins šūnu daudzums, zems vai augsts olbaltumvielu līmenis;
- **citas:** bieža urinēšana, asinis urīnā, sāpēs pakausī, sāpes mugurā, sāpes krūtīs, muskuļu saspringums vai krampji, locītavu pietūkums, nepatīkama sajūta locekļos, muskuļu vājums, artrīta saasināšanās, iekaisums un sāpes.

Reti novērojamas blakusparādības (var rasties 1-10 no 10 000 cilvēkiem) un ļoti reti novērojamas blakusparādības (rodas mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem) ir:

- akūta aknu mazspēja;
- aizkuņģa dziedera iekaisums;
- muskuļu bojājums;

- ožas sajūtas zudums;
- alerģija pret saules gaismu;
- plaša asinsvadu nosprostošanās un asiņošana;
- slimība, kas ietekmē smadzeņu balto vielu;
- nopietna slimība ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē un uz dzimumorgāniem;
- B hepatīta infekcijas atkārtotāšanās (reaktivācija), ja Jums kādreiz ir bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, nekavējoties pārtrauciet Teysuno lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Teysuno

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera pēc "EXP" un kastītes pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Teysuno satur

- Aktīvās vielas ir tegafūrs, gimeracils un oteracils.
Katra cietā kapsula satur 20 mg tegafūra, 5,8 mg gimeracila, un 15,8 mg oteracila (monokālija sāls veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:

kapsula satur: laktozes monohidrātu, magnija stearātu;
kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E 171), nātrija laurilsulfāts, talks;
tinte: sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), Indigo karmīns (E132), karnauba vasks, balināts šellaks, glicerīna monooleāts.

Teysuno ārējais izskats un iepakojums

Cietajām kapsulām ir balts korpuss un balts vāciņš, kam ir uzdruka „TC442” pelēkā krāsā. Katrā blisterī ir 14 kapsulas.

Katrs iepakojums satur 42 kapsulas vai 84 kapsulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Aenorasis S.A.

Τηλ: +30 210 6136332

info@aenorasis.gr

Österreich

Nordic Pharma

Tel: +49 (0)89 889 690 680

info@nordicpharma.de

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Nordic Pharma (France)

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Nordic Drugs AB

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.