

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teysuno 15 mg/4.35 mg/11.8 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola iebša fiha 15 mg tegafur, 4.35 mg gimeracil u 11.8 mg oteracil (bħala monopotassium).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebša fiha 70.2 mg lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebša (kapsula).

Il-kapsula għandha korp opak bajdani u kapp opaka kannella li fuqha hemm stampat "TC448" bil-griż.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Teysuno huwa indikat għal adulti:

- fit-trattament ta' kanċer tal-istonku avanzat meta jingħata flimkien ma' cisplatin (ara sezzjoni 5.1).
- bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' oxaliplatin jew irinotecan, bi jew mingħajr bevacizumab, għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer koloretali metastatiku li għalihom mhux possibbli li trattament jibqa' għaddej bi fluoropyrimidine ieħor minħabba s-sindrome tal-id u s-sieq jew tossiċità kardjovaskulari li żviluppat fl-ambjent adjuvanti jew metastatiku.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Teysuno għandu jingħata biss minn tabib ikkwalifikat u b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti bil-kanċer bi prodotti mediċinali antineoplastiċi.

Il-pazjenti għandhom jiġu pprovduti b'riċetti għall-outpatients għal prodotti mediċinali antiemetiċi u kontra d-dijarea.

Il-BSA tal-pazjent irid jiġi kkalkulat mill-ġdid u d-doża ta' Teysuno trid tiġi aġġustata għal dan jekk il-piż tal-pazjent jizdied jew jonqos b' $\geq 10\%$ minn dak li jkun intuża fil-kalkolu tal-BSA ta' qabel u l-bidla mhijiex relatata b'mod ċar ma' żamma ta' fluwidi.

Požoloġija

Kanċer tal-istonku avanzat meta jingħata flimkien ma' cisplatin

Id-doża standard rakkomandata ta' Teysuno meta tingħata flimkien ma' cisplatin hi ta' 25 mg/m² (imfissra bħala l-kontenut ta' tegafur) darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija għal 21 jum konsekuttiv segwita b'7 ijiem mistrieħ (ċiklu wiehed ta' kura). Dan iċ-ċiklu ta' kura jiġi ripetut kull 4 ġimgħat.

Id-doži standard u mnaqqsa ta' Teysuno u cisplatin u kalkulazzjonijiet skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) għal doži ta' Teysuno li jingħataw f'kombinazzjoni ma' cisplatin huma pprovduti f'Tabella 1 u Tabella 2, rispettivament.

Id-doża rakkomandata ta' cisplatin ma' dan il-programm ta' kura hi ta' 75 mg/m² b'infużjoni ġol-vina li għandha tingħata darba kull 4 ġimgħat. Cisplatin għandu jitwaqqaf wara 6 ċikli mingħajr ma jitwaqqaf Teysuno. Jekk cisplatin jitwaqqaf qabel 6 ċikli, il-kura b'Teysuno wahdu tista' titkompla meta l-kriterji sabiex jerga' jibda jiġu sodisfatti.

Pazjenti li jingħataw il-kura b'Teysuno flimkien ma' cisplatin għandhom jiġu sorveljati mill-qrib u testijiet tal-laboratorju li jinkludu ematoloġija, funzjoni tal-fwied, funzjoni tal-kliewi u elettroliti fis-serum, għandhom isiru ta' spiss. Il-kura għandha titwaqqaf jekk jiġi osservat li l-marda qed tinfirex jew ikun hemm tossicità intollerabbli.

Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) ta' cisplatin għal iperidrazzjoni qabel il-kura.

Doži ta' Teysuno f'kanċer tal-istonku avvanzat

Tabella 1: Doża standard u tnaqqis fid-doża permessi għal Teysuno u/jew għal cisplatin f'kanċer tal-istonku avvanzat

Prodott mediċinali	Doża standard (mg/m ²)		Tnaqqis fid-doża 1 (mg/m ²)		Tnaqqis fid-doża 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
u/jew					
Cisplatin	75	→	60	→	45

^a Mfisser bħala kontenut ta' tegafur.

Kalkulazzjonijiet tad-doża ta' Teysuno f'kanċer tal-istonku avvanzat

Tabella 2: Kalkulazzjonijiet għal doża standard u mnaqqsa f'kanċer tal-istonku avvanzat skont l-erja tas-superfiċje tal-gisem (m²)

Doża ta' Teysuno	Kull doża f' mg (kull doża) ^a	Doża totali ta' kuljum f' mg ^a	Għadd ta' kapsuli f'kull doża (2 doži/jum)	
			kapsula ta' 15 mg ^a (kannella/bajda)	kapsula ta' 20 mg ^a (bajda)
Doża standard dose^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2.30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2.10 - 2.29 m ⁻²	55	110	1	2
BSA = 1.90 - 2.09 m ⁻²	50	100	2	1
BSA = 1.70 - 1.89 m ⁻²	45	90	3	0
BSA = 1.50 - 1.69 m ⁻²	40	80	0	2
BSA = 1.30 - 1.49 m ⁻²	35	70	1	1
BSA ≤ 1.29 m ²	30	60	2	0
L-ewwel tnaqqis fid-doża^a: għal 20 mg/m²				
BSA ≥ 2.13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1.88 - 2.12 m ⁻²	40	80	0	2
BSA = 1.63 - 1.87 m ⁻²	35	70	1	1
BSA = 1.30 - 1.62 m ⁻²	30	60	2	0
BSA ≤ 1.29 m ²	20	40	0	1
It-tieni tnaqqis fid-doża^a: għal 20 mg/m²				
BSA ≥ 2.17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1.67 - 2.16 m ⁻²	30	60	2	0
BSA = 1.30 - 1.66 m ⁻²	20	40	0	1
BSA ≤ 1.29 m ²	15	30	1	0

Ikkalkula BSA għal 2 postijiet deċimali.
^a Imfisser bħala kontenut ta' tegafur.

Kanċer kolorettali metastatiku, bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' oxaliplatin jew irinotecan, bi jew mingħajr bevacizumab, li għalihom mhux possibbli li jibqgħu jiehdu trattament bi fluoropyrimidine iehor minħabba s-sindrome tal-id u s-sieq (HFS, hand-foot syndrome) jew kardjotossicità.

Id-doża proposta f'mCRC għal monoterapija hi ta' 30 mg/m² b.i.d., f'jiem 1-14 b'pawża ta' ġimgħa (± bevacizumab 7.5 mg/kg f'jum 1). Għal terapija ta' kombinazzjoni (b'oxaliplatin jew irinotecan), 25 mg/m² b.i.d. f'jum 1-14 segwiti b'pawża ta' ġimgħa hija rakkomandata.

Doži ta' Teysuno f'Kanċer Kolorettali Metastatiku

Tabella 3a: Doża standard u tnaqqis fid-doża permessi għal monoterapija b'Teysuno f'kanċer kolorettali metastatiku.

Prodott medicinali	Doża Standard (mg/m ²)		Tnaqqis fid-doża 1 (mg/m ²)		Tnaqqis fid-doża 2 (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
a Imfisser bħala kontenut ta' tegafur.					

Tabella 3b : Doża standard u tnaqqis fid-doża permessi għal terapija ta' kombinazzjoni b'Teysuno f'kanċer kolorettali metastatiku

Prodott medicinali	Doża Standard (mg/m ²)		Tnaqqis fid-doża 1 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,e}
u/jew			
Oxaliplatin ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Irinotecan ^{c,d}	150-225 ^f	→	g
^a Imfisser bħala kontenut ta' tegafur. ^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72. ^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885. ^d Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscript Submitted 2021</i> . ^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388. ^f Filwaqt li l-aħjar doża ta' irinotecan mhix magħrufa u qed tintuża f'kombinazzjoni ma' Teysuno f'medda ta' bejn 150-225 mg/m ² , l-esperjenza l-aktar rilevanti tiġi mid-dożar ta' irinotecan ta' 180-200 mg/m ² ^g L-ebda rakkomandazzjoni ma tista' ssir u t-tnaqqis tad-doża ser jiddependi mid-doża tal-bidu.			

Kalkolazzjonijiet tad-doża ta' Teysuno Kanċer kolorettali metastatiku

Tabella 4 : Kalkolazzjonijiet ta' doża standard u mnaqqsa skont is-superfiċje tal-ġisem (m²) f'kanċer kolorettali metastatiku.

Doża ta' Teysuno	Kull doża f'mg (kull dożar) ^a	Doża totali kuljum f'mg ^a	Numru ta' kapsuli għal kull doża (2 doži/jum)	
Doża standard ^a : 30 mg/m ²			Kapsula ta' 15 mg ^a (kannella/bajda)	kapsula ta' 20 mg ^a (bajda)
BSA ≥ 2.30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2.10 - 2.29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1.90 - 2.09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1.70 - 1.89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1.50 - 1.69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1.30 - 1.49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1.29 m ²	35	70	1	1
L-ewwel tnaqqis fid-doża^a: għal 25 mg/m²[#]				
BSA ≥ 2.30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2.10 - 2.29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1.90 - 2.09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1.70 - 1.89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1.50 - 1.69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1.30 - 1.49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1.29 m ²	30	60	2	0
It-tieni tnaqqis fid-doża^a: għal 20 mg/m²				
BSA ≥ 2.13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1.88 - 2.12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1.63 - 1.87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1.30 - 1.62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1.29 m ²	20	40	0	1

Ikkalkula BSA għal 2 postijiet decimalli.
^a Imfisser bħala kontenut ta' tegafur.
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 hija d-doża standard f'każ ta' terapija ta' kombinazzjoni b'oxaliplatin jew irinotecan

Aġġustament waqt il-kura

Ġenerali

It-tossicità minhabba it-tehid ta' Teysuno għandha tiġi ġestita b'kura sintomatika u/jew waqfien tal-kura jew tnaqqis tad-doża. Il-pazjenti li jieħdu Teysuno għandhom jiġu informati dwar ir-riskji u jingħataw struzzjonijiet sabiex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk ikun hemm tossicità moderata jew severa.

Doži li ma jittieħdux minhabba t-tossicità m'għandhomx jiġu sostitwiti; u, jekk pazjent jirremetti wara li jkun ha doża, din id-doża m'għandhiex tiġi sostitwita.

Ġaladarba d-doża ta' Teysuno tkun tnaqqset, m'għandhiex terġa' tiżdid.

Kriterji għal tibdil fid-doża ta' Teysuno

Il-modifikazzjonijiet fid-doża minhabba tossicità trid isir skont Tabelli 1, 3, 5, 6, u 7. Massimu ta' tnaqqis tad-doża darbtejn konsekuttivi għal kull prodott mediċinali, kif deskritt f'Tabella 1 għal kanċer tal-istonku avanzat u f'Tabella 3 għal kanċer koloretali metastatiku, jista' jiġi applikat f'każ ta' tossicità. Kull tnaqqis tad-doża jirriżulta f'madwar tnaqqis ta' 20-25% fid-doża.

F'każ ta' kanċer tal-istonku avanzat, ara Tabella 2 għad-dettalji tal-għadd ta' kapsuli ta' Teysuno li għandhom jingħataw f'kull livell ta' dożaġġ.

F'każ ta' kanċer koloretali metastatiku, ara Tabella 4 għad-dettalji dwar l-għadd ta' kapsuli ta' Teysuno li għandhom jingħataw f'kull livell ta' dożaġġ. Għal kriterji minimi sabiex terġa' tibda

tinghata l-kura ta' Teysuno, ara Tabella 8.

Modifikazzjonijiet fid-doża ta' Teysuno minhabba tossiċità, meta użat flimkien ma' cisplatin jistgħu jsiru f'żewġ modi.

Matul ċiklu ta' 4 ġimghat ta' kura

Teysuno għandu jinghata fil-Jum 1 sa 21 ta' kull ċiklu, i.e., il-kura m'għandhiex tinghata fil-Jum 22 sa 28 taċ-ċiklu. Il-ġranet ta' kura fil-jiem taċ-ċiklu fejn il-prodott mediċinali ma ngħatax minhabba tossiċità m'għandhomx jiġu sostitwiti.

Matul iċ-ċiklu ta' kura, l-aġġustament fid-doża għandu jsir għal kull prodott mediċinali individwali li hu kkonsidrat li hu marbut b'mod każwali mat-tossiċità, jekk xi distinzjoni bħal din tista' ssir. Jekk iż-żewġ prodotti mediċinali huma meqjusa li qed jikkontribwixxu għat-tossiċità, jew mhux possibbli li tiddistingwihom, allura it-tnaqqis fid-doża għandu jsir għat-tnejn li huma skont l-iskeda ta' rakkomandazzjonijiet fit-tnaqqis tad-doża.

Fil-bidu ta' ċikli sussegwenti ta' kura.

Jekk dewmien fil-kura hu indikat jew għal Teysuno jew cisplatin, allura l-għoti taż-żewġ prodotti mediċinali għandu jinghata aktar tard sakemm ir-rekwiziti biex jerga' jibda jittiehed mit-tnejn li huma jintlahqu għajr meta wiehed mill-prodotti mediċinali ikun twaqqaf b'mod permanenti.

Modifikazzjonijiet fid-doża għal Teysuno minhabba reazzjonijiet avversi b'mod ġenerali hliief tossiċitajiet ematoloġiċi u tal-kliewi

Tabella 5: Skeda ta' tnaqqis fid-doża ta' Teysuno għal tossiċitajiet marbuta mal-kura b'mod ġenerali, hliief għal tossiċitajiet ematoloġiċi u tal-kliewi

Gradi ta' tossiċità^a	Id-doża ta' Teysuno tinbidel f'ċiklu ta' kura ta' 21 jum	Aġġustament fid-doża ta' Teysuno għad-doża /ċiklu li jmiss
Grad 1		
Kull każ	Żomm l-istess kura fl-istess livell ta' doża	Xejn
Grad 2^{b,c}		
Kull każ	Issospendi l-kura sal-Grad 0 jew 1	Xejn
Grad 3 jew oghla^c		
L-ewwel każ	Issospendi l-kura sal-Grad 0 jew 1	Naqqas b'livell ta' doża 1 mil-livell preċedenti
It-tieni każ	Issospendi l-kura sal-Grad 0 jew 1	Naqqas b'livell ta' doża 1 mil-livell preċedenti
It-tielet każ	Waqqaf il-kura	Waqqaf il-kura
^a Skont il-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) tal-Programm tal-Evalwazzjoni tat-Terapija tal-kancer, l-Istitut Nazzjonali tal-Kancer tal-Istati Uniti, verżjoni 3.0. ^b Għal dardir u/jew remettar fi Grad 2, it-terapija antiemetika għandha tiġi ottimizzata qabel ma jitwaqqaf Teysuno. ^c Fid-diskrezzjon tat-tabib li jkun qed jikkura, il-pazjenti għandhom mnejn jibqgħu bil-kura mingħajr tnaqqis jew waqfien minhabba reazzjonijiet avversi (irrispettament mill-grad) ikkonsidrati mhux probabbli li jsiru serji jew ta' periklu għal ħajja (eż., alopeċja, bidliet fil-funzjoni sesswali, u ġilda xotta).		

Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet fil-kliewi

It-tneħħija ta' kreatinina (CrCl) għandha tiġi stabbilita għal kull ċiklu qabel il-bidu ta' kura f'Jum 1.

Tabella 6: Il-modifikazzjoni ta' doża ta' Teysuno u cisplatin skont il-valuri ta' tneħħija ta' kreatinina fil-bidu ta' ċiklu ta' kura.

It-tnehhija ta' kreatinina	Il-modifikazzjoni tad-doża ta' Teysuno fil-bidu ta' ċiklu ta' kura	Il-modifikazzjoni tad-doża ta' cisplastin fil-bidu ta' ċiklu ta' kura
≥50 ml/min	Ebda modifikazzjoni fid-doża	Ebda modifikazzjoni fid-doża
30 sa 49 ml/min	Ibda l-kura b'livell wiehed ta' doża mnaqqsa	Ibda l-kura b'cisplastin bi tnaqqis fid-doża ta' 50% minn taç-ċiklu preċedenti
<30 ml/min ^a	Issospendi l-kura sakemm jerga' jintlaħaq il-parametru li jkun jista' jerga' jibda jingħata mill-ġdid (≥30 ml/min) u mbagħad ibda l-kura b'livell wiehed ta' doża mnaqqsa	Issospendi l-kura b'cisplastin sakemm jerga' jintlaħaq il-parametru li jkun jista' jerga' jibda jingħata mill-ġdid (≥30 ml/min) u mbagħad ibda l-kura b'livell ta' doża mnaqqsa b'50% miç-ċiklu preċedenti
^a It-trattament għal pazjenti b'CrCl <30 ml/min mhux rakkomandat għajr meta l-benefiċċji ta' trattament b'Teysuno jisbqu b'mod ċar ir-riskji. Irreferi għal, " <i>Modifikazzjonijiet fid-doża għal popolazzjonijiet speċjali /Indeboliment tal-kliewi</i> ".		

Modifikazzjonijiet mnaqqa għal tossicitajiet ematoloġiċi

Tabella 7: Tossicitajiet ematoloġiċi li għalihom l-kura b'Teysuno għandha tiġi sospiża

Unitajiet	Newtrofili	Plejlits	Emaglobina	Modifikazzjoni fid-doża ta' Teysuno
IU	<0.5 x 10 ⁹ /l	<25 x 10 ⁹ /l	4.0 mmol/l	Issospendi l-kura sakemm jintlaħaq il-parametru li jkun jista' jerga' jibda jingħata (ara Tabella 8) u mbagħad kompli agħti d-doża b'livell wiehed ta' doża mnaqqa

Parametri sabiex terġa' tibda tingħata l-kura b'Teysuno

Tabella 8: Il-kriterji minimi meħtieġa sabiex il-kura b'Teysuno tkun tista' terġa' tibda tingħata wara li tkun giet sospiża minhabba t-tossicità

Mhux ematoloġiċi	Ematoloġiċi
Linja bażi jew Grad 1	Għadd ta' plejlits $\geq 100 \times 10^9/l$
Tneħħija ta' kreatinina kkalkulata ≥ 30 ml/min ^a	Neutrofili $\geq 1.5 \times 10^9/l$
	Emoglobina ≥ 6.2 mmol/l
CrCl għandu jiġi kkalkulat fil-bidu ta' kull ċiklu qabel tibda l-kura b'Teysuno f'Jum 1.	
^a It-trattament għal pazjenti b'CrCl <30 ml/min mhux rakkomandat għajr meta l-benefiċċji ta' trattament b'Teysuno jisbqu b' mod ċar ir-riskji. Irreferi għal, " <u>Modifikazzjonijiet fid-doża għal popolazzjonijiet speċjali/Indeboliment tal-kliwi</u> ".	

Modifikazzjonijiet fid-doża għal popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

- *Indeboliment tal-kliwi ħafif (CrCl 51 sa 80 ml/min)*

Ebda bidla fid-doża standard mhu rakkomandat f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi ħafif (ara sezzjoni 5.2).

- *Indeboliment tal-kliwi moderat (CrCl 30 sa 50 ml/min)*

Id-doża standard rakkomandata f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi moderat hi ta' 20 mg/m² darbtejn kuljum (mfissra skont il-kontenut ta' tegafur) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

- *Indeboliment tal-kliwi sever (CrCl taħt 30 ml/min)*

Għalkemm hu mistenni li jkun hemm espożizzjoni kważi simili kuljum għal 5-FU f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever b'doża ta' 20 mg/m² darba kuljum meta mqabbla ma' 30 mg/m² darbtejn kuljum f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali (ara sezzjoni 5.2), l-ghoti ta' Teysuno mhux rakkomandat minhabba l-inċidenza possibilment ogħla ta' każijiet avversi marbuta ma' disturbi fid-dem u s-sistema limfatika għajr meta l-benefiċċji jisbqu b' mod ċar ir-riskji (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-ghoti ta' Teysuno f'pazjenti fl-aħħar fażi ta' mard tal-kliwi li jkunu jeħtieġu dijaliżi (ara sezzjoni 4.3).

Anzjani

Fiz-żewġ indikazzjonijiet, l-ebda bidla fid-doża standard mhi rakkomandata f'pazjenti li għandhom > 70 sena (ara sezzjoni 4.8).

Għal pazjenti anzjani u aktar vulnerabbli, f'każ ta' kanċer kolorettali metastatiku **u meta mhux possibbli li t-trattament jissokta bi fluoropyrimidine ieħor minhabba s-sindrome tal-id u s-sieq jew kardjotossicità**, id-doża rakkomandata hi 20 mg/m² (imfissra bħala l-kontenut ta' tegafur) darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija, għal 14-il jum konsekuttiv segwit b'7 ijiem ta' mistrieħ, flimkien ma' doża mnaqqsa ta' oxaliplatin (100 mg/m² f'jum 1 ta' ċiklu ta' 3 ġimgħat).

Indeboliment fil-fwied

Ebda bidla fid-doża standard fiz-żewġ indikazzjonijiet mhu rakkomandat għal pazjenti li għandhom indeboliment fil-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Etnicità

Ebda bidla fid-doża standard fiz-żewġ indikazzjonijiet mhu rakkomandat f'pazjenti li għandhom etniċità Ażjatika (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurta u l-effikaċja ta' Teysuno fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli. Għalhekk, Teysuno m'għandux jingħata lit-tfal jew adolexxenti li m'għalqux it-18-il sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli għandhom jittieħdu mill-ħalq minn tal-anqas siegħa qabel jew siegħa wara l-ikla (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi (tegafur, gimeracil, u oteracil) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Storja ta' reazzjonijiet severi u mhux mistennija għal terapija bi fluoropyrimidine.
- **Defiċjenza totali magħrufa ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)** (ara sezzjoni 4.4).
- Tqala u treddiġħ
- Trażżin sever tal-mudullun (lewkopenija severa, newtrogenija, jew trombocitopenija; ara sezzjoni 4.4, Tabella 7).
- Mard tal-kliewi tal-aħħar stadju f'pazjenti li jkunu jehtieġu dijalisi.
- Teħid kongunt ta' fluoropyrimidines oħra ma' Teysuno.
- Trattament reċenti jew fl-istess waqt bi brivudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5 għall-interazzjoni bejn mediċina u oħra).
- Kontraindikazzjonijiet għal cisplatin, oxaliplatin, irinotecan u bevacizumab; irreferi għas-SmPC pertinenti.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet dwar l-użu

Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża jinkludu dijarea u dižidrazzjoni. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi huma reversibbli u jistgħu jiġu ġestiti b'terapija sintomatika, waqfien tad-doża u tnaqqis fid-doża.

Trażzin tal-mudullun

Kura marbuta mat-trażzin tal-mudullu, li tinkludi newtopenija, lewkopenija, tromboċitopenija, anemija u panċitopenija, ġiet rapportata fost pazjenti kkurati b'Teysuno flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li għandhom għadd baxx ta' ċelluli tad-demem bojod għandhom jiġu monitorati b'attenzjoni għal infezzjonijiet u r-riskju ta' komplikazzjonijiet ta' newtopenija, u kkurati kif indikat b'mod mediku (eż., b'antibijotiċi, fattur li jstimula r-razza ta' granuloċiti [G-CSF]). Pazjenti b'għadd żgħir ta' plejlits jinsabu f'riskju oġhla ta' emorraġġi u għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa. Id-doża għandha tiġi modifikata kif inhu rakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Riattivazzjoni ta' epatite B

L-għoti ta' Teysuno lil portaturi tal-virus ta' epatite B, pazjenti li rriżultaw negattiv għall-antigen ta' HBc u pożittivi għal antikorp HBc, jew pazjenti negattivi għall-antigen HBs u pożittivi għall-antikorp ta' HBs, jista' jirriżulta f'riattivazzjoni ta' epatite B.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għall-infezzjoni ta' HBV qabel jinbeda t-trattament b'Teysuno. Esperti fil-mard tal-fwied u fit-trattament tal-epatite B għandhom ikunu kkonsultati qabel ma jinbeda t-trattament f'pazjenti b'seroloġija ta' epatite B pożittiva (li jinkludi dawk b'mard attiv) u għall-pazjenti li jittestjaw pożittiv għall-infezzjoni ta' HBV waqt it-trattament. Portaturi ta' HBV li jehtieġu trattament b'Teysuno għandhom jiġu monitorati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni attiva tal-HBV matul it-terapija kollha, u monitoraġġ ta' follow-up għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied jew markaturi virali huwa rakkomandat.

Dijarea

Pazjenti b'dijarea għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa u għandhom jingħataw fluwidu u sostituti elettrolitiċi jekk isiru dižidrati. Kura profilattika għal dijarea għandha tingħata kif indikat. Terapija standard kontra d-dijarea (eż., loperamide) u fluwidi/elettroliti ġol-vina għandhom jinbdew meta tiżviluppa d-dijarea. Is-sospensjoni/l-aġġustament tad-doża għandu jsir jekk ikun hemm każ ta' dijarea ta' Grad 2 jew oġhla jekk is-sintomi jippersistu minkejja li tingħata kura xierqa.

Dižidrazzjoni

Id-dižidrazzjoni u disturbji oħra marbuta ma' elettroliti għandhom jiġu evitati jew ikkorreġuti mal-ewwel. Pazjenti b'anoreksja, astenja, dardir, remettar, dijarea, stomatite, u sadd gastrointestinali għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal sinjali ta' dižidrazzjoni. Id-dižidrazzjoni għandu jiġi ġestit b'mod aggressiv b'idrazzjoni mill-ġdid u miżuri xierqa oħra. Jekk dižidrazzjoni ta' Grad 2 (jew oġhla) isseħħ, il-kura għandha tiġi sospiża minnufih u d-dižidrazzjoni kkoreġuta. Il-kura m'għandhiex titkompla sakemm id-dižidrazzjoni u l-kawżi fl-isfond huma kkoreġuti jew adegwatament ikkontrollati. Il-modifikazzjonijiet fid-doża għandhom jiġu applikati għar-reazzjoni avversa li qed tippreċipita kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità tal-kliewi

Il-kura b'Teysuno f'kombinazzjoni ma' cisplatin tista' tiġi assoċjata ma' tnaqqis temporanju fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari kkaġunata prinċipalment b'fattori tal-kliewi ta' qabel (eż. dižidrazzjoni, żbilanċ elettrolitiku, eċċ). Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oġhla bħal zieda tal-kreatinina fid-demem, tnaqqis fit-tneħħija ta' kreatinina, nefropatija tossika, u falliment renali akut lkoll ġew rapportati f'pazjenti li qed jieħdu Teysuno flimkien ma' cisplatin (ara sezzjoni 4.8). Sabiex jiġu mkejla bidliet bikrija fil-funzjoni tal-kliewi waqt il-kura, parametri tal-kliewi, għandhom jiġu

sorveljati mill-qrib (eż., kreatinina fis-serum, CrCl). Jekk jiġi osservat li kien hemm deterjorament fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, id-doża ta' Teysuno u/jew cisplatin għandha tiġi aġġustata skont Tabella 4, u għandhom jittiehdu miżuri xierqa ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.2).

Id-diżidrazzjoni u d-dijarea jistgħu jgħollu r-riskju ta' tossiċità tal-kliewi għal cisplatin. Iperidrazzjoni (dijuresi sforzata) għandha tingħata skont l-SmPC ta' cisplatin sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' tossiċità tal-kliewi marbuta ma' terapija b'cisplatin.

Gimeracil iżid l-espożizzjoni ta' 5-fluorouracil (5-FU) billi jimpedixxi DPD, l-enzima prinċipali li timmetabolizza 5-FU. Gimeracil tiġi prinċipalment mneħħija mill-kliewi (ara sezzjoni 5.2); għalhekk, f'pazjenti b'insuffiċenza tal-kliewi, it-tneħħija, mill-kliewi ta' gimeracil titnaqqas u l-espożizzjoni ta' 5-FU b'hekk tiżdid. It-tossiċitajiet marbuta mal-kura huma mistennija li jiżiedu kif tiżdied l-espożizzjoni għal 5-FU (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi sever

It-trattament b'Teysuno mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever minhabba l-possibilità ta' incidenza akbar ta' każijiet avversi marbuta mad-demm u s-sistema limfatika u l-possibilità ta' espożizzjoni oġhla, mhux mistennija ta' 5-FU bħala riżultat ta' varjazzjonijiet fil-funzjoni tal-kliewi f'dawn il-pazjenti, għajr meta l-benefiċċji jisbqu b'mod ċar ir-riskji (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Tossiċità okulari

Id-disturbi okulari l-aktar komuni marbuta mal-kura fost pazjenti fi studji li saru fl-Ewropa/l-Istati Uniti (UE/USA) kkurati b'Teysuno flimkien ma' cisplatin kienu disturbi marbuta mad-dmugħ (8.8%), li jinkludu lakrimazzjoni, għajnejn xotti, u dakrijostenosi miksuba (ara sezzjoni 4.8).

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet okulari jirriżolvu rwieħhom jew jitjiebu malli jieqaf jingħata l-prodott mediċinali u bi trattament xieraq (instillazzjoni ta' dmugħ artifiċjali, taqtir antibijotiku tal-għajnejn, impjantazzjoni ta' tubi tal-ħġieġ jew tas-silikon f'pункtas lakrimali jew kanalikuli, u/jew l-użu ta' nuċċali milli ta' lentijiet tal-kuntatt). Għandhom isiru sforzi sabiex tiġi żgurata li reazzjonijiet okulari jiġu maqbuda kmieni kemm jista' jkun, inkluż b'konsulta oftalmoloġika bikrija f'każ ta' sintomi persistenti jew li jnaqqsu l-vista bħal lakrimazzjoni jew sintomi korneali.

Irreferi għall-SmPC ta' cisplatin għal disturbi marbuta mal-għajnejn osservati b'terapija ta' cisplatin.

Antikoagulant derivat mill-kumarin

Pazjenti li qed jirċievu terapija antikoagulanti orali derivata minn kumarin għandhom ikollhom r-rispons antikoagulanti tagħhom (Proporzjon Internazzjonali Normalizzat għal hin ta' prothrombin [INR] jew hin ta' prothrombin [PT]) immonitorat mill-qrib u d-doża antikoagulanti hekk aġġustata (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' antikoagulanti derivat minn kumarin fi provi kliniċi ġie assoċjat ma' INR elevat u emorraġija gastrointestinali, tendenza ta' emorraġiji, ematurja, u anemija f'pazjenti li jirċievu t-terapija b'Teysuno.

Brivudine

Brivudine m'għandux jingħata fl-istess waqt ma' Teysuno. Ġew irrappurtati każijiet fatali wara interazzjoni ma' capecitabine. Għandu jkun hemm perjodu ta' stennija ta' mill-inqas 4 ġimgħat bejn it-tmiem tat-trattament bi brivudine u l-bidu tat-terapija b'Teysuno. It-trattament bi brivudine jista' jibda 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' Teysuno (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

F'każ ta' għoti aċċidentali ta' brivudine lil pazjenti li qed jiġu ttrattati b'Teysuno, għandhom jittiehdu miżuri effettivi biex titnaqqas it-tossiċità ta' Teysuno. Huwa rakkomandat dhul immedjat l-isptar. Għandhom jinbdeu il-miżuri kollha biex jiġu evitati infezzjonijiet sistemici u deidratazzjoni.

Induċaturi ta' DPD

Jekk induċatur ta' DPD kellu jinghata fl-istess waqt li jinghata Teysuno, l-espożizzjoni għal 5-FU għandu mnejn ma tilhaqx il-livell effikaċi. Madanakollu, peress li l-ebda induċatur ta' DPD mhux magħruf attwalment, l-interazzjoni bejn induċatur ta' DPD u Teysuno ma tistax tiġi evalwata.

Defiċjenza ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD):

L-attività ta' DPD tillimita r-rata fil-kataboliżmu ta' 5-fluorouracil (ara Sezzjoni 5.2). Għalhekk pazjenti b'defiċjenza ta' DPD għandhom riskju akbar ta' tossiċità marbuta ma' fluoropyrimidines, inkluż pereżempju stomatite, dijarea, infjammazzjoni tal-mukuża, newtopenija u newrotossiċità.

Tossiċità marbuta ma' defiċjenza ta' DPD normalment isseħħ matul l-ewwel ciklu tat-trattament jew wara żieda fid-doża.

Defiċjenza totali ta' DPD

Defiċjenza totali ta' DPD hija rari (0.01-0.5% tal-Kawkasi). Pazjenti b'defiċjenza totali ta' DPD huma f'riskju kbir ta' tossiċità li tkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali u m'għandhomx jinghataw trattament b'Teysuno (ara sezzjoni 4.3).

Defiċjenza parzjali ta' DPD

Hu smat li d-defiċjenza parzjali ta' DPD taffettwa 3-9% tal-popolazzjoni Kawkasa. Pazjenti b'defiċjenza parzjali ta' DPD huma f'riskju akbar ta' tossiċità li tkun severa u potenzjalment ta' theddida għall-ħajja. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa biex tiġi llimitata din it-tossiċità. Id-defiċjenza ta' DPD għandha tiġi kkunsidrata bħala parametru li jmissu jitqies flimkien ma' miżuri oħra ta' rutina għal tnaqqis fid-doża. It-tnaqqis inizjali fid-doża jista' jaffettwa l-effikaċja tat-trattament. Fin-nuqqas ta' tossiċità serja, id-doži ta' wara jistgħu jiżiedu b'monitoraġġ b'attenzjoni.

Ittestjar għal defiċjenza ta' DPD

Hu rakkomandat li jiġi ttestjat il-fenotip u/jew il-ġenotip qabel jinbeda t-trattament b'Teysuno minkejja li hemm incertezzi rigward l-aħjar metodoloġiji għall-ittestjar ta' qabel it-trattament. Għandhom jiġu kkunsidrati l-linji gwida kliniċi li japplikaw.

Meta dan ma jkunx sar qabel, l-ittestjar hu rakkomandat għal pazjenti li għalihom il-bidla għal Teysuno minn fluoropyrimidine ieħor hi kkunsidrata minhabba s-sindrome tal-id u s-sieq jew tossiċità kardjovaskulari sabiex jiġi stabbilit jekk fenotip u/jew ġenotip ta' DPD kellux rwol fl-iżvilupp ta' tossiċità fuq fluoropyrimidine ieħor.

Karatterizzazzjoni tal- ġenotipika tad-defiċjenza ta' DPD

L-ittestjar ta' qabel it-trattament għal mutazzjonijiet rari tal-ġene DPYD jista' jidentifika pazjenti b'defiċjenza ta' DPD.

L-erba' varjanti ta' DPYD c.1905+1G>A [magħruf ukoll bħala DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3 jistgħu jikkawżaw nuqqas totali ta' jew tnaqqis fl-attività enzimatika ta' DPD. Varjanti rari oħra wkoll jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' tossiċità li tkun severa jew ta' theddida għall-ħajja.

Ċertu mutazzjonijiet omozigotiċi u dawk eterozigotiċi komposti fil-lokus tal-ġene DPYD (eż. Kombinazzjonijiet tal-erba' varjanti b'mill-inqas allel wiehed ta' c.1905+1G>A jew c.1679T>G) huma magħrufa li jikkawżaw nuqqas totali jew kważi totali tal-attività enzimatika ta' DPD.

Pazjenti b'ċertu varjanti eterozigotiċi ta' DPYD (inkluż il-varjanti c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3) huma f'riskju akbar ta' tossiċità severa meta jinghataw trattament bi fluoropyrimidines.

Il-frekwenza tal-ġenotip eterozigotiku c.1905+1G>A fil-ġene DPYD f'pazjenti Kawkasi hi ta' madwar 1%, 1.1% għal c.2846A>T, 2.6-6.3% għall-varjanti c.1236G>A/HapB3 u 0.07 sa 0.1% għal

c.1679T>G.

Id-dejta dwar il-frekwenza tal-erba' varjanti ta' DPYD f'popolazzjonijiet li mhumiex Kawkasi hija limitata. Fil-preżent, l-erba' varjanti ta' DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T u

c.1236G>A/HapB3) huma meqjusa prattikament ineżistenti f'popolazzjonijiet ta' oriġini Afrikana (-Amerikana) jew Asjatika.

Karatterizzazzjoni tal-fenotip tad-defiċjenza ta' DPD

Għall-karatterizzazzjoni tal-fenotip tad-defiċjenza ta' DPD, hu rrakkomandat li jiġu mkejla l-livelli tad-demem qabel it-terapija tas-substrat endoġenu ta' DPD uracil (U) fil-plażma.

Koncentrazzjonijiet oġhla ta' uracil qabel it-trattament huma assoċjati ma' riskju akbar ta' tossiċità. Minkejja li hemm incertezzi dwar il-limiti ta' uracil li jiddefinixxu defiċjenza totali u parzjali ta' DPD, livell ta' uracil fid-demem ta' ≥ 16 ng/mL u < 150 ng/mL għandu jitqies bħala indikattiv ta' defiċjenza parzjali ta' DPD u assoċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità tal-fluoropyrimidine. Livell ta' uracil fid-demem ta' ≥ 150 ng/mL għandu jitqies bħala indikattiv ta' defiċjenza totali ta' DPD u assoċjat ma' riskju ta' tossiċità tal-fluoropyrimidine li tkun ta' theddida għall-hajja jew fatali.

Instabilità mikrosatellitari (microsatellite instability – MSI)

Teysuno ma ġiex studjat f'pazjenti b'kanċer tal-istonku b' MSI. L-assocjazzjoni bejn is-sensittività ta' 5-FU u MSI f'pazjenti b'kanċer fl-istonku mhix ċara u l-assocjazzjoni bejn Teysuno u MSI fil-kanċer tal-istonku mhix magħrufa.

Intolleranza/assorbiment mhux tajjeb ta' glucose/galactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, id-defiċjenza għal Lapp lactase jew assorbiment mhux tajjeb għal glucose/galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Fluoropyrimidines orali oħrajn

Ma sarux provi kliniċi li jqabblu Teysuno ma' komposti orali oħrajn ta' 5-FU. Għalhekk, Teysuno m'għandux jintuża bħala sostitut għal prodotti orali oħra ta' 5-FU.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studji ta' interazzjoni f'pazjenti adulti jew pedjatriċi.

Brivudine

Ġiet deskritta interazzjoni klinikament sinifikanti bejn brivudine u fluoropyrimidines (eż. capecitabine, 5-Fluorouracil, tegafur), li tirriżulta mill-impediment ta' dihydropyrimidine dehydrogenase minn brivudine. Din l-interazzjoni, li twassal għal żieda fit-tossiċità ta' fluoropyrimidine, hija potenzjalment fatali. Għalhekk, brivudine m'għandux jingħata flimkien ma' Teysuno (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Għandu jkun hemm mill-inqas perjodu ta' stennija ta' 4 ġimgħat bejn it-tmiem tat-trattament bi brivudine u l-bidu tat-terapija b'Teysuno. It-trattament bi brivudine jista' jinbeda 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' Teysuno.

Fluoropyrimidines oħra

L-għoti fl-istess waqt ta' fluoropyrimidines oħra bħal capecitabine, 5-FU, tegafur, jew flucytosine jista' jwassal għal tossiċitajiet addittivi, u huma kontraindikati. Perjodu minimu ta' washout ta' 7 jiem huwa rakkomandat bejn l-għoti ta' Teysuno u fluoropyrimidines oħrajn. Il-perjodu ta' washout deskritt fl-SmPCTa' prodotti mediċinali ta' fluoropyrimidine oħrajn għandu jiġi segwit jekk Teysuno għandu

jinghata wara li jkunu nghataw prodotti medicinali ta' fluoropyrimidine oħrajn.

Impedituri ta' CYP2A6

Peress li CYP2A6 hija l-enzima prinċipalment responsabbli għall-konverżjoni ta' tegafur għal 5-FU, l-għoti flimkien tal-impeditur magħruf ta' CYP2A6 u Teysuno għandu jiġi evitat peress li l-effettività ta' Teysuno tista' titnaqqas (ara sezzjoni 5.2).

Folate/folinic acid

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' folinic acid ma' Teysuno flimkien ma' cisplatin. Madanakollu, metaboliti ta' folinate/folinic acid ser jiformaw struttura ternarja b' thymidylate synthase u fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP), li potenzjalment tista' żżid iċ-ċitotossicità ta' 5-FU. Il-kawtela hija rakkomandata peress li folinic acid huwa magħruf li jharrax l-attività ta' 5-FU.

Nitroimidazoles, li jinkludi metronidazole u misonidazole

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' nitromidazoles ma' Teysuno flimkien ma' cisplatin. Madanakollu, nitromidazoles jistgħu jnaqqsu t-tneħħija ta' 5-FU u b'hekk jgħollu l-livelli ta' 5-FU fil-plażma. Il-kawtela hija rakkomandata peress li l-għoti fl-istess hin tista' tgħolli t-tossicità ta' Teysuno.

Methotrexate

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' methotrexate ma' Teysuno flimkien ma' cisplatin. Madanakollu, polyglutamated methotrexate jimpedixxi thymidylate synthase u dihydrofolate reductase, u potenzjalment iżid iċ-ċitotossicità ta' 5-FU. Il-kawtela hija rakkomandata peress li l-għoti fl-istess hin tista' tgħolli t-tossicità ta' Teysuno.

Clozapine

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' clozapine ma' Teysuno flimkien ma' cisplatin. Madanakollu, minhabba l-effetti farmakodinamiċi addittivi possibbli (majelotossicità), il-kawtela hija rakkomandata peress li l-amministrazzjoni fl-istess waqt tista' żżid ir-riskju u s-severità ta' tossicità ematoloġika ta' Teysuno.

Cimetidine

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' cimetidine ma' Teysuno flimkien ma' cisplatin. Madanakollu, l-għoti fl-istess waqt jista' jnaqqas it-tneħħija u hekk iżid il-livelli ta' 5-FU fil-plażma. Il-kawtela hija rakkomandata peress li l-għoti fl-istess hin tista' tgħolli t-tossicità ta' Teysuno.

Antikoagulant derivat mill-kumarin

L-attività ta' antikoagulant derivat minn kumarin kien mħarrax b'Teysuno. Il-kawtela hija rakkomandata peress li l-għoti fl-istess hin ta' Teysuno u terapija antikoagulanti b'kumarin tista' żżid ir-riskju ta' emorragiji (ara sezzjoni 4.4).

Phenytoin

Fluoropyrimidines jistgħu jgħollu l-koncentrazzjoni ta' phenytoin fil-plażma meta jingħata flimkien ma' phenytoin u jikkaġuna tossicità ta' phenytoin. Monitoraġġ ta' spiss tal-livelli ta' phenytoin fid-demm/plażma hu rakkomandat meta Teysuno u phenytoin jingħataw fl-istess hin. Kif indikat, id-doża ta' phenytoin għandha tiġi aġġustata skont l-SmPC ta' phenytoin. Jekk tiżviluppa tossicità ta' phenytoin, għandhom jittieħdu miżuri xierqa.

Oħrajn

Skont tagħrif li mhux kliniku, allopurinol jista' jnaqqas l-attività ta' kontra t-tumuri minhabba t-trażzin ta' fosforilazzjoni ta' 5-FU. Għalhekk, l-għoti fl-istess waqt ta' Teysuno għandu jiġi evitat.

Ikel

L-għoti ta' Teysuno ma ikla naqqas l-espożizzjoni għal oteracil u gimeracil, b'effett aktar qawwi għal oteracil milli għal gimeracil (ara sezzjoni 5.2). Għandu jittiehed mal-ilma tal-anqas siegħa qabel jew siegħa wara ikla (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni f'irġiel u nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu qed jirċievu l-kura b'dan il-prodott mediċinali.

Mizuri ta' kontraċezzjoni għandhom jittiehdu kemm minn pazjenti rġiel u dawk nisa waqt il-kura u sa 6 xhur wara l-waqfien tal-kura b'Teysuno.

Tqala

Teysuno huwa kontraindikant fit-tqala (ara sezzjoni 4.3). Kien hemm xi każijiet rapportati ta' abnormalitajiet fetali. Studji fl-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Bħal fil-kas ta' fluoropyrimidines oħrajn, l-għoti ta' Teysuno kkaġunat mewt fl-embriju u teratoġenicità fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Jekk pazjenta tinqabad tqila waqt li qed tiegħu Teysuno, il-kura għandha titwaqqaf u r-riskju potenzjali għat-tarbija għandu jiġi spjegat. Konsulenza ġenetika għandha tiġi kkonsiderata.

Treddigh

Teysuno huwa kontraindikant waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Mhux magħruf jekk Teysuno jew il-metaboliti tiegħu jiġix eliminati fil-ħalib tal-bniedem. Tagħrif farmakodinamiku/tossikologiku disponibbli fl-annimali wera li Teysuno u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib (għal dettalji ara sezzjoni 5.3).

Riskju għat-trabi li għadhom jitwiellu/tfal ċkejknin ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt li tkun qed tingħata l-kura b'Teysuno.

Fertilità

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-effett ta' Teysuno flimkien ma' cisplatin għal fertilità tal-bniedem. Studji mhux kliniċi wrew li Teysuno ma deherx li affettwa l-fertilità tar-raġel u tal-mara fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

Irreferi għall-SmPC ta' cisplatin għall-effetti ta' cisplatin fuq il-fertilità, tqala u treddigh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Teysuno għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li għeja, sturdament, vista mċajpra u dardir huma effetti avversi komuni ta' Teysuno meta jinġerata ma' cisplatin.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' Teysuno flimkien ma' cisplatin hu bażat prinċipalment fuq tagħrif minn studju kliniku li sar fuq 593 pazjent b'kanċer tal-istonku avvanzat li ġew kkurati b'dan il-programm ta' kura. Barra minn hekk, hemm esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'aktar minn 866,000 pazjent mill-Ażja (prinċipalment Ġappuniżi).

Fost 593 pazjent ikkurat b'Teysuno flimkien ma' cisplatin, l-aktar reazzjonijiet komuni avversi severi (Grad 3 jew oghla bi frekwenza ta' mill-anqas 10%) kienu newtrogenija, anemija, u għeja.

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

It-titli li ġejjin jintużaw sabiex jiggradaw ir-reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma jistax jiġi stmat mit-tagħrif disponibbli). Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi komuni ħafna, komuni, u mhux komuni huma minn 593 pazjent ikkurat b'Teysuno flimkien ma' cisplatin fi provi kliniċi. Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi rari u rari ħafna rilevanti għas-saħħa huma minn stħarriġ ta' sar wara t-tqegħid fis-suq fuq 866,000 pazjent fl-Ażja (il-maġġoranza Ġappuniżi) li ġew ikkurati b'terapija bbażata fuq Teysuno. Kull terminu huwa ppreżentat fil-kategorija l-aktar komuni tagħha biss u fi ħdan kull ragruppament ta' frekwenzi, reazzjonijiet avversi huma preżentati f'ordni fejn l-aktar serju jingħata l-ewwel.

Tabella 9: Reazzjonijiet avversi rapportati bl-aktar serji jingħataw l-ewwel f'kull grupp ta' frekwenza

Sistema tal-Klassifika tal-Organi ^a	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari / Rari hafna
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet			Sepsis newropeniku, xokk settiku, sepsis, pnemonja, batteremja, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, pajelonefrite akuta, infezzjoni tal-passaġġ awrinarju, faringite, nażofaringite, rinite, infezzjoni tas-sniien, kandidijasi, herpes orali, paronikja, infafaet	Riattivazzjoni ta' epatite B
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (Inklużi ċesti u polipi)			Emorraġija ta' tumur, uġiġh tal-kanċer	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenja, lewkopenija, anemija, trombo-citopenija	newtropenija bid-deni, limfopenija,	Panċitopenija, hin ta' prothrombin imtawwal, proporzjon internazzjonali normalizzat oghla, ipoprotrombinemija, hin ta' prothrombin imnaqqas, granulocitosi, lewkoċitosi, esinofilja, limfoċitosi, tnaqqis fl-ghadd ta' monoċiti, žieda fl-ghadd ta' monoċiti, tromboċitemja.	Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa
Disturbi tas-sistema immuni			Sensittività eċċessiva	
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Emorraġija adrenali	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja	Diżidrazzjoni, ipokalemija, iponatremija, ipokalcemija, ipomanesemija, ipoalbuminemija, iperkalemija	Iperglicemija, žieda fl-alkaline phosphatase fid-demem, žieda fil-lactate dehydrogenase fid-demem, ipofosfatemija, ipermanesemija, gotta, ipoproteinemisa iperglobulinemija, iperlipidemija, tehid orali mnaqqas	
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqađ	Stat konfużjonali, irrikwitezza, disturb ta' personalità, alluċinazzjoni, dipressjoni, ansjetà, tnaqqis fl-aptit sesswali, inibizzjoni sesswali	
Disturbi tas-sistema nervuża	Newropatija periferali	Sturdament, uġiġh ta' ras, diżgewsja,	Aċċident ċerebrovaskulari, infart ċerebrali, disturb ċerebrovaskulari, konvulżjoni, puplesija iskemika, sinkope, emiparesi, afasja, atassja, enċefalopatija metabolika, nuqqas ta' konoxxenza, newrite akustika, indeboliment ta' memorja, disturb fil-bilanċ, hedla, roghda, agewsja, parosmija, sensazzjoni ta' hruq, formikazzjoni.	Lewkoenċefalopatija, anosmija
Disturbi fl-ghajnejn		Disturbi fil-vista, disturb fid-dmugh, disturb fl-ghajnejn, konguntivite, Disturb korneali ^b	Allergija tal-ghajnejn, ptosi tal-kappell tal-ghajn, eritema tal-kappell tal-ghajn.	

Sistema tal-Klassifika tal-Organja^a	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari / Rari hafna
Disturbi tal-widnejn u tas-sistema labirintika		Indeboliment tas-smigh, truxija	Vertigo, kongestjoni tal-widna, skonfort tal-widna	
Disturbi fil-qalb			Falliment kardijaku, infart mijokardjali akut, effużjoni perikardjali, fibrillazzjoni atrijali, angina pektoris, fibrillazzjoni kardijaka, takikardja, palpittazzjonijiet	
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa, trombożi profonda tal-vini, pressjoni gholja,	Trombożi fl-arterja ilijaka, xokk ipovolemiku, trombożi tar-riġel/driegħ arterjali, trombożi, fwawar, , trombożi venuża tal-ġenbejn, tromboflebite, flebite, flebite superfiċjali, pressjoni ortostatika baxxa, ematoma, iperemja, fwawar šhan	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Dispnea, epistassi, sulluzzu, soghla	Embolizmu pulmonari, emorraġija tal-passaġġ respiratorju, dispnea tal-isforz, uġiġħ faringolaringeali, rinorea, eritema faringeali, rinite allergika, disfonja, soghla produttiva, kongestjoni nażali.	Mard tal-pulmun interstizzjali
Disturbi gastrointestinali	Dardir, remettar, dijarea, stitikezza	Uġiġħ ta' zaqq, stomatite, infjammazzjoni gastrointestinali, emorraġija gastrointestinali, disfagġa, skonfort abdominali, dispepsja, gass, halq xott	Perforazzjoni gastrointestinali, esoġaġite, infezzjoni gastrointestinali, ileju, sadd gastrointestinali, axxite, edema tax-xofftejn, spażmu esoġaġeali, ulċera gastrika, mard ta' rifluss gastroesofaġeali, gastrite refluss, fibrosi retroperitoneali, disturb gastrointestinali, emorraġija anali, murliti, tnixxija eċċessiva ta' riq, tifwieq, disturb tal-glandola tar-riq, kejlite, eroġaġa, glossodinja, uġiġħ fil-halq, ,snien fraġli	Pankreatite akuta, ileite terminali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Iperbilirubinemija , žieda f'alanine aminotransferase, žieda f'aspartate aminotransferase	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, žieda fil-gamma glutamyltransferase,	Falliment epatiku akut
Disturbi fil-ġilda u tat-tessut ta' taħt il-ġilda		Eritrodisettesja ta' palmer-plantar, raxx, iperpigmentazzjon i tal-ġilda, sindromu ta' ġilda xotta, hakk, alopeċja,	Raxx li jqaxxar, tqaxxir tal-ġilda, eritema migratorja nekrolitika, nfafet bid-demmm, dermatite allergika, reazzjoni tal-ġilda, dermatite akneiform, eritema, tendenza oġhla biex titbengħel, purpura, iperidrosi, ġharaq bil-lejl, atropija tad-dwiefer, disturb fil-pigmentazzjoni, tibdil fil-kulur tal-ġilda, ipertrikossi.	Nekrolisi epidermali tossika, sindromu ta' Stevens-Johnson, reazzjoni ta' fotosensitivita, disturb tad-dwiefer
Disturbi muskuloskeletalri ċi u tat-tessut konnettiv		Uġiġħ muskuloskeletalriku	Spażmi muskolari, artralġja, uġiġħ fil-periferiji, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ghonq, uġiġħ fl-ghadam, nefha fil-ġogi, , skonfort fir-riġel/driegħ, ebusija tal-muskolu, dġhufija muskolari.	Rabdomijolisi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Falliment tal-kliewi, žieda fil-kreatinina fid-demmm, tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, žieda fl-urea d-demmm	Nefropatija tossika, oligourja, ematurja, indeboliment renali, pollakijurija, žieda fil-kreatinina fid-demmm, tnaqqis ta' kreatinina fid-demmm.	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Disfunzjoni fl-erezzjoni, tenerezz fis-sider, uġiġħ fil-beżżula tas-sider,	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi ^a	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari / Rari hafna
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja. astenja	Infjammazzjoni tar-riti mukużi, deni, tnaqqis fil-piż, edema periferali, sirdat	Falliment f'diversi organi, tnaqqis fl-istat ta' prestazzjoni, uġiġh, edema, uġiġh fis-sider, skomfort fis-sider, edema ġenerilizzata, edema fil-wiċċ, nefha lokali, edema lokalizzata, zieda fil-piż, għatx bikri, thossok kiesaħ, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, thossok ma tiflaħx,	
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Kontużjoni, żball tal-mediċina	

^a Reazzjonijiet avversi li jinsabu taht Investigazzjonijiet fis-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) ġew allokati mill-ġdid f'sistema ta' Klassifika ta' Organi marbuta mal-organu Relatat.
Termini differenti preferuti ta' MedDRA li kienu kkonsidrati klinikament bħal xulxin ġew raggruppati f'terminu wiehed.

^b li jinkludi difett fl-epitilju korneali, tmermir tal-kornea, selha fil-kornea, opaċità korneali, perforazzjoni korneali, keratite, keratite puntati, keratite ulċerativa, defiċjenza ta' ċelluli steminali limbali, tnaqqis fl-akutezza tal-viżta, indeboliment fil-viżta, viżjoni mċajpra.

Studji kliniċi oħrajn b'Teysuno flimkien ma' cisplatin

Għalkemm studji fuq' Teysuno li ngħata flimkien ma' cisplatin li saru fil-Ġappun intużaw dozi u skedi ta' dożaġġ li varjaw minn dan il-programm ta' kura, il-profil ta' sigurtà minn dawn l-istudji kien simili, bit-tossiċitajiet l-aktar komuni jkunu ematoloġiċi, gastrointestinali, gheja, u anoreksja.

Esperjenza minn sorvelljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti b'kanċer tal-istonku

Il-profil ta' sigurtà ta' Teysuno fi studju ta' sorvelljanza dwar is-sigurtà wara t-tqegħid fis-suq fil-Ġappun fuq 4,177 pazjent ikkurat b'Teysuno għal kanċer tal-istonku avanzat kien ġeneralment bħal dak li deher f'dan il-programm ta' kura u fl-istudji ta' reġistrazzjoni Ġappuniża (i.e., tossiċitajiet maġġuri kienu lewkoċitopenja, anoreksja, u dardir/remettar).

Is-sigurtà ta' Teysuno f'pazjenti b'kanċer kolorettali metastatiku għal min mhux possibbli li jissokta bit-trattament b'fluoropyrimidine iehor minhabba s-sindrome tal-id u s-sieq jew tossiċità kardjovaskulari

F'sottogrupp ta' 53 pazjent b'mCRC fi hdan studju ta' koorti ta' 200 pazjent b'tumuri solidi diversi, il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti b'mCRC (92%) li żviluppaw kardjotossiċità waqt li kienu fuq kimoterapija abbażi ta' capecitabine jew 5-FU setgħu jinqalbu faċilment għal S-1 u jissoktaw it-trattament, b'kardjotossiċità rikorrenti (grad 1) dehret fi 8%. Każijiet avversi oħrajn waqt it-trattament b'S-1 f'dan is-sottogrupp kienu jinkludu tossiċità ematoloġika ta' grad 3-4 fi 8% u każijiet avversi mhux ematoloġiċi ta' grad 2-4 (newropatija 15%, infezzjoni 7%, każ tromboemboliku 6%, dijarea 4%, dardir 2%, sindrome tal-id u tas-sieq 2%) f'36%. Fi studju **retrospettiv** ta' koorti ta' 47 pazjent b'kanċer kolorettali metastatiku mir-reġistru tal-kanċer kolorettali Olandiż (PLCRC) **li nqalbu għal S-1 minhabba s-sindrome tal-id u s-sieq (n=36) jew kardjotossiċità (n=10) imqanqla minn capecitabine kien hemm tnaqqis fis-severità ta' HFS jew fejġan komplutwaqt trattament b'S-1 u l-ebda każ ta' rikorrenza ta' tossiċità kardijaka ma ġie rapportat fi kwalunkwe mill-10 pazjenti li qalbu għal S-1 minhabba każijiet kardijaċi avversi.**

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi maġġula

Tossiċità okulari

Termini għal tossiċitajiet okulari marbuta mal-kura ġew ikkombinati kif ġej. L-unika reazzjoni avversa ta' Grad 3 jew ogħla kienet it-tnaqqis fl-akuwità viżwali.

- Disturbi fil-vista jinkludu reazzjonijiet avversi ta' vista mċajpra, diplopja, akwità, vista mnaqqsa u għama.
- Disturbi tad-dmugħ jinkludu reazzjonijiet avversi ta' zieda fid-dmugħ, għajnejn xotti u dakriostenosi miksuba;
- Disturbi fl-għajnejn jinkludu reazzjonijiet avversi ta' ħakk fl-għajnejn, iperemja okulari, irritazzjoni fl-għajnejn, disturbi fl-għajnejn, u sensazzjoni ta' korp barrani fl-għajnejn.

Newropatija

In-newropatija ċentrali u periferali giet rapportata f'pazjenti trattati b'Teysuno flimkien ma' cisplatin. It-terminu newropatija periferali tinkludi r-reazzjonijiet avversi rapportati li ġejjin: newropatija sensorjali periferali, paraestesija, ipoestesija, newropatija periferali, polinewropatija, newrotossiċità u disestesija.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (ara sezzjoni 4.2)

Paragun ta' sigurtà fost 71 pazjent ≥ 70 sena (anzjani) u 450 pazjent < 70 sena kkurati b'Teysuno flimkien ma' cisplatin fl-istudju FLAGS wera li l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew aktar (62% vs 52%), ir-reazzjonijiet avversi serji kollha (30% vs 19%), u r-rata ta' waqfien prematur dovuta għal reazzjonijiet avversi kemm minn Teysuno u cisplatin (21% vs 12%) dehret li kienet oghla fost pazjenti ≥ 70 sena. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-espożizzjoni għal 5-FU kellha tendenza li tiżdid mal-età, imma l-medda taż-żieda kienet fi ħdan il-firxa ta' varjabilità individwali. Dawn il-bidliet mal-età kienu relatati ma' bidliet fil-funzjoni tal-kliwi kif imkejjel bi tneħħija ta' kreatinina (ara sezzjoni 5.2).

Ġeneru sesswali

Ma kien hemm ebda differenzi klinikament rilevanti fis-sigurtà ta' bejn irġiel (N=382) u nisa (N=139) fl-istudju FLAGS.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.4, u 5.2)

Il-paragun bejn 218-il pazjent b'indeboliment tal-kliwi ħafif bl-linja bażi ta' riferiment (CrCl 51 sa 80 ml/min) u 297 pazjent b'funzjoni tal-kliwi normali bl-linja bażi ta' riferiment (CrCl > 80 ml/min) ittrattat b'Teysuno flimkien ma' cisplatin fl-istudju ta' FLAGS kien jindika li ma kienx hemm differenzi klinikament sinifikanti fis-sigurtà bejn pazjenti li kellhom indeboliment ħafif tal-kliwi u pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi.

Fi studju li sar fuq pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati fuq iċ-ċikli kollha fil-koorti kollha kienu dijarea (57.6%), dardir (42.4%), remettar (36.4%), għeja (33.3%) u anemija (24.2%). F'dan l-istudju, 7 pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi kienu kkurati b'20 mg/m² Teysuno, darbtejn kuljum, filwaqt li 7 pazjenti b'indeboliment renali sever ħadu 20 mg/m² Teysuno darba kuljum. Ma ġew osservati l-ebda tossiċitajiet limitattivi f'Ċiklu 1 f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat jew sever. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' disturbi tad-demmu u s-sistema limfatika osservati fiċ-ċikli kollha f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat u sever kienu 28.6% u 44.4% rispettivament. Id-doża għal pazjent wieħed fil-koorti sever kien imnaqqas għal 13.2 mg/m² darba kuljum fil-bidu ta' Ċiklu 12 minħabba reazzjoni avversa (dijarea ta' Grad 2) f'Ċiklu 11.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji b'Teysuno waħdu jew f'kombinazzjoni ma' cisplatin f'pazjenti pedjatriċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża waħdanija ta' Teysuno li ttiehdet kienet ta' 1400 mg; dan il-pazjent żviluppa lewkopenja (Grad 3). Manifestazzjonijiet ta' doża eċċessiva akuta jinkludu dardir, remettar, dijarea, mukosite, irritazzjoni gastrointestinali, emorraġġja, dipressjoni tal-mudullun, u falliment respiratorju. Il-ġestjoni medika ta' doża eċċessiva għandha tinkludi interventi mediċi terapewtiċi u t'appoġġ li huma mmirati biex jikkoreġu l-manifesazzjonijiet kliniċi li jipprezentaw rwieħhom u li jiġu evitati komplikazzjonijiet possibbli minhabba dawn.

M'hemmx antidot disponibbli magħruf f'każ ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, antimetaboliti, Kodiċi ATC:

L01BC53. Mekkanizmu ta' azzjoni

Teysuno huwa fluoropyrimidine li jittiehed mill-halq kontra l-kanċer. Huwa kombinazzjoni ta' tliet sustanzi attivi f'doża fissa, tegafur, li wara li jiġi assorbit jiġi konvertit fis-sustanza ta' kontra l-kanċer 5-FU; gimeracil, impeditur ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) li jipprevjeni d-degradazzjoni ta' 5-FU mill-ġisem; u, oteracil, impeditur ta' orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) li jnaqqas l-attività ta' 5-FU f'mukosa gastrointestinali normali. Il-kombinazzjoni ta' tegafur, gimeracil, u oteracil ġiet stabbilita f'1:0.4:1 bħala l-aħjar proporzjon molar sabiex tinżamm l-espożizzjoni ta' 5-FU u b'hekk tiġi sostnuta l-attività ta' kontra t-tumuri waqt li titnaqqas it-tossiċità marbuta ma' 5-FU waħdu.

Tegafur huwa prodrug ta' 5-FU b'bijodisponibilità orali tajba. Wara t-tehid mill-halq, tegafur jiġi gradwalment konvertit għal 5-FU --*in vivo*, prinċipalment permezz tal-attività tal-enzima CYP2A6 fil-fwied. 5-FU jiġi metabolizzat permezz tal-enzima tal-fwied DPD. 5-FU jiġi attivat fi ħdan ċelluli permezz ta' fosforilazzjoni għall-metabolit attiv tiegħu, 5-fluoro-deoxyuridine-monophosphate (FdUMP). FdUMP u l-folate ridott huma marbuta ma' thymidylate synthase li jwassal għal kumpless ternarju li jimpedixxi s-sintesi ta' DNA. Barra minn hekk, 5-fluorouridine-triphosphate (FUTP) huwa inkorporat f'RNA u jikkaġuna sfrattu fil-funzjonijiet ta' RNA.

Gimeracil jimpedixxi l-metaboliżmu ta' 5-FU billi jimpedixxi b'mod reversibbli u silettiv DPD, l-enzima metabolika prinċipali għal 5-FU, sabiex konċentrazzjonijiet ogħla ta' 5-FU fil-plażma jinkisbu wara doża aktar baxxa ta' tegafur.

Wara tehid orali, oteracil infirex f'konċentrazzjonijiet għoljin fit-tessuti tal-passaġġ gastrointestinali filwaqt li konċentrazzjonijiet konsiderevolment aktar baxxi dehru fid-demm u t-tessut tat-tumur fi studji fuq l-annimali.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studju b'doża dejjem tikber li qabbel it-tollerabilità ta' 5-FU f'Teysuno u tegafur + gimeracil (mingħajr oteracil), il-livell tad-doża ta' 25 mg/m² ma setax jintlaħaq fin-nuqqas ta' oteracil minhabba t-tossiċitajiet li bdew jillimitaw id-doża (dijarea ta' Grad 3 f'2 pazkenti, u arrest kardjorespiratorju f'pazjent wiehed) fil-parti ta' l-istudju ta' tegafur+gimeracil. Il-profil farmakokinetiku ta' 5-FU kien simili fil-preżenza u l-assenza ta' oteracil.

Il-konċentrazzjoni massima medja ta' 5-FU fil-plażma (Il-valuri ta' C_{max}) u l-erġa taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni-hin (AUC) kienu madwar 3 darbiet ogħla wara t-tehid ta' Teysuno meta mqabbel mat-tehid ta' tegafur waħdu, minkejja doża 16-il darba aktar baxxa ta' Teysuno (50 mg ta' tegafur) meta mqabbla ma' tegafur waħdu (800 mg), u huma attribwiti għall-impediment ta' DPD b'gimeracil. Il-konċentrazzjoni massima ta' uracil fil-plażma kienet osservata wara 4 sigħat, bil-livell jiġi lura

għal-linja bażi ta' riferiment wara madwar 48 siegħa wara li tingħata d-doża, li jindika r-riversibilità tal-impediment ta' DPD b'gimeracil.

Studju dwar l-effett ta' Teysuno fuq ripolarizzazzjoni kardijaka li saret f'pazjenti b'kanċer avanzat issodisfat it-tifsira għal studju negattiv skont il-linji gwida tal-Konferenza Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni (ICH). L-ebda relazzjoni konsistenti ma dehret bejn il-valuri assoluti tal-intervall ta' QTcF u l-bidla mill-valuri tal-linja bażi ta' riferiment u l-koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' komponenti ta' Teysuno.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju ta' Fażi I stabilixxa l-programm ta' kura attwali billi evalwa koorti ta' Teysuno u cisplatin ta' 30 mg/m² u 60 mg/m² (restrizzjonijiet ta' doża minhabba tossiċitajiet [DLTs] li deheru kienu għeja, u dijarra u dižidrazzjoni); 25 mg/m² u 60 mg/m²; u 25 mg/m² u 75 mg/m². Minkejja n-nuqqas ta' DLTs fl-aħħar koorti, id-doża ta' cisplatin ma gietx elevata lil hinn minn 75 mg/m².

Fl-istudju ta' Fażi III ta' FLAGS ma deherx li kien hemm relazzjoni bejn l-AUC ta' 5-FU (driegħ ta' Teysuno/cisplatin) u l-koncentrazzjoni ta' 5-FU (driegħ ta' 5-FU/cisplatin) matul Ċiklu 1 u riżultati ta' effikaċja ta' sopravivenza globali (overall survival (OS)) jew sopravivenza mingħajr progressjoni (progression-free survival (PFS)).

Sar studju ta' Fażi I biex jevalwa l-farmakokinetiċi tal-komponenti ta' Teysuno u l-metaboliti tiegħu f'pazjenti bil-kanċer u b'funzjoni indebolita tal-kliwi mqabbla ma' daww b'funzjoni tal-kliwi normali. F'dan l-istudju, attività kontra t-tumuri kienet imkejla skont ir-rispons globali għat-tumur. Il-maġġoranza (70.4%) ta' pazjenti kellhom Mard Stabbli bħala l-aħjar rispons (skont l-analiżi tal-Investigatur bl-użu ta' parametri RECIST) u 29.6% tal-pazjenti kellhom Mard Progressiv bħala l-aħjar rispons globali. Ma giet osservata l-ebda doża limitattiva għal tossiċità fl-ewwel ċiklu ta' trattament.

Kanċer tal-istonku avanzat

Tagħrif minn studju kliniku ta' Fażi III, li kien multiċentrali, multinazzjonali (li jeskludi l-Ażja), bil-kontrolli, randomised u open-label (FLAGS) issostni l-użu ta' Teysuno flimkien ma' cisplatin għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-istonku avanzat. F'dan l-istudju, 521 pazjent kienu magħżula b'mod każwali għal kura b'Teysuno (25 mg/m² li jittiehed mill-ħalq darbtejn kuljum għal 21 jum segwit b'perijodu ta' serħan ta' 7 ijiem) u cisplatin (75 mg/m² infużjoni ġol-vina darba kull 4 ġimgħat); u 508 pazjenti ġew magħżula b'mod każwali għal kura b'5-FU (1000 mg/m²/24 siegħa bħala infużjoni ġol-vina kontinwa minn f'jum 1 sa 5 ripetut kull 4 ġimgħat) u cisplatin (100 mg/m² bħala infużjoni ġol-vina f'jum 1 ripetuta kull 4 ġimgħat). Il-karatteristiċi tal-pazjenti huma mogħtija f'Tabella 10.

Tabella 10: Id-demografija u l-karatteristiċi tal-linja bażi ta' riferiment ta' pazjenti fl-istudju ta' FLAGS

	Teysuno + Cisplatin 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + Cisplatin 100 mg/m ² (N=508)
Generu Sesswali, n (%)		
Raġel	382 (73)	347 (68)
Mara	139 (27)	161 (32)
Età, snin		
Medjan (Firxa)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Razza, n (%)		
Bojod		
Amerikan Iswed jew Afrikan	447 (86)	438 (86)
Ażjatiċi	5 (1.0)	7 (1.4)
Amerikan Indjan jew ta' Oriġini mill-Alaska	4 (0.8)	4 (0.8)
Ohrajn	4 (0.8)	6 (1.2)
Ohrajn	61 (12)	53 (10)
Stat ta' Prestazzjoni ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Post tal-ewwel ġerħa, n (%)		
Stonku		
Fejn jingħaqad l-istonku mal-esofagu	438 (84)	417 (82)
It-tnejn	82 (16)	88 (17)
It-tnejn	1 (0.2)	3 (0.6)
Mard metastatiku, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥2 siti metastatiċi	340 (65)	327 (64)

Għall-ewwel punt aħhari ta' riferiment għal sopravivenza globali, Teysuno f'kombinazzjoni ma' cisplatin ma kienx inferjuri għal 5-FU f'kombinazzjoni ma' cisplatin (ara Tabella 11). Fiż-żmien tal-analiżi primarja, il-follow-up medjan għal sopravivenza globali fis-sett tal-analiżi shiħa kien ta' 18.3 xahar.

Tabella 11: Sopravivenza globali u sopravivenza mingħajr progressjoni fi FLAGS

Punt ta' Riferiment Aħhari Popolazzjoni	Teysuno + Cisplatin		5-FU + Cisplatin		Proporzjon ta' Hsara [95% CI]
	N	Medjan [95% CI], xhur	N	Medjan [95% CI], xhur	
Sopravivenza Globali					
Maħsuba għal Kura	527	8.5 [7.9, 9.3]	526	7.9 [7.2, 8.5]	0.94 [0.82, 1.07]
Sett ta' analiżi shiħa	521	8.6 [7.9, 9.5]	508	7.9 [7.2, 8.5]	0.92 [0.80, 1.05]
Sopravivenza mingħajr Progressjonil					
Sett ta' analiżi shiħa	521	4.8 [4.0, 5.5]	508	5.5 [4.4, 5.8]	0.99 [0.86, 1.14]

CI = Confidence interval –Intervall ta' kunfidenza; Sett ta' analiżi shiħa = Kull pazjent ikkurat u magħżul b'mod każwali analizzat kif allokat (popolazzjoni ta' analiżi prinċipali)

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudju b'Teysuno f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'adenokarcinoma gastrika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

Kanċer koloretali metastatiku wara bidla għal Teysuno meta ma kienx aktar possibbli li jibqgħu jingħata trattament bi fluoropyrimidine minhabba s-sindrome tal-id u tas-sieq jew tossiċità kardjovaskulari.

Fi hdan studju ta' koorti Ewropew ta' 200 pazjent li nqalbu minn terapija abbażi ta' 5-FU jew capecitabine minhabba kardjotossiċità biex jissoktaw b'terapija abbażi ta' Teysuno, hemm sottogrupp ta' pazjenti b'kanċer koloretali metastatiku (n=53). F'dan is-sottogrupp ta' mCRC, il-maġġoranza ta' pazjenti (92%) irnexxielhom jaqilbu b'mod sikur għal Teysuno u jibqgħu bit-trattament irrispettivament

mill-kombinazzjonijiet ta' trattament, b'kardjotossicità rikorrenti murija fi 8% (kollha ta' grad 1). B'din il-bidla, 100% tal-pazjenti setghu jtemmu l-kimoterapija ppjanata tagħhom. Barra minn hekk, għal pazjenti b'CRC b'mard metastatiku, is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 26 xahar (95% CI 22-31) b'rata ta' sopravivenza fuq 5 snin ta' 12%.

Fi studju retrospettiv ta' koorti ta' 47 pazjent b'kancer kolorettali metastatiku mir-registru tal-kancer kolorettali Olandiż (PLCRC) bidla għal S-1 minhabba s-sindrome tal-id u s-sieq (n=36) jew kardjotossicità (n=10) imqanqla minn capecitabine, il-hin medjan mill-bidu tat-trattament b'capecitabine sal-ewwel progressjoni tal-marda dokumentata wara l-bidu tat-trattament b'S-1 kien ta' 414-il jum (95% ta' intervall ta' kunfidenza 332-568 jum).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi (PK) b'doża waħda u multipla ta' Teysuno f'kombinazzjoni ma' cisplatin kienu evalwati fi tliet studji. Saru tmintax-il studju farmakokinetiku addizzjonali bl-użu tal-programm ta' kura rilevanti bħala monoterapija. L-istudji kollha saru fuq pazjenti bil-kancer.

Assorbiment

Wara t-tehid ta' doża waħda ta' 50 mg Teysuno (mfisser bħala kontenut ta' tegafur) fil-bniedem (madwar 30 mg/m² skont l-erja tas-superfiċje tal-gisem ta' bejn 1.56 sa 2.10 m² għal pazjent tipiku; N=14), It-T_{max} medjan għal komponenti ta' Teysuno tegafur, gimeracil, u oteracil kienu ta' 0.5, 1.0, u 2.0 sigħat, rispettivament, u l-medja ± id-devjazzjoni standard (SD) AUC_{0-inf} u C_{max} kienu ta' 14595 ± 4340 ng.hr/ml u 1762 ± 279 ng/ml għal tegafur, 1884 ± 640 ng.hr/ml u 452 ± 102 ng/ml għal gimeracil, 556 ± 281 ng.hr/ml u 112 ± 52 ng/ml għal oteracil. It-T_{max} medjan għal 5-FU kien ta' 2.0 sigħat u l-AUC_{0-inf} medjan u C_{max} kien ta' 842 ± 252 ng.hr/ml u 174 ± 58 ng/ml. Livelli ta' tegafur, gimeracil, oteracil u 5-FU setghu jiġu kkalkulati matul l-10 sigħat wara li nġat id-doża. Wara l-għoti ta' doži ta' 30 mg/m², kundizzjonijiet ta' stat fess jintlaħqu għal tegafur, gimeracil, u oteracil sa Jum 8.

Wara t-tehid ta' doża multipla (30 mg/m², imfisser bħala kontenut ta' tegafur, darbtejn kuljum għal 14-il jum; N=10), it-T_{max} medjan ta' tegafur, gimeracil, u oteracil kienu ta' 0.8, 1.0, u 2.0 sigħat, rispettivament, u l-medja korrispondenti ± SD AUC_(0-12h) u C_{max} kienu 19967 ± 6027 ng.hr/ml u 2970 ± 852 ng/ml għal tegafur, 1483 ± 527 ng.hr/ml u 305 ± 116 ng/ml għal gimeracil, u 692 ± 529 ng.hr/ml u 122 ± 82 ng/ml għal oteracil. It-T_{max} medjan għal 5-FU kien ta' 2.0 sigħat u l-AUC_(0-12h) medjan u C_{max} kien ta' 870 ± 405 ng.hr/ml u 165 ± 62 ng/ml, rispettivament.

It-tehid ta' Teysuno fuq l-ikel irriżulta fi tnaqqis fl-AUC_{0-inf} għal oteracil ta' madwar 71% u ta' gimeracil ta' madwar 25% mata mqabbel mat-tehid marbut mas-sawm. L-għoti fl-istess waqt ta' impeditur ta' proton pump (PPI) naqqas l-effett tal-ikel fuq il-profil farmakokinetiku ta' oteracil, imma mhux b'margni suffiċjenti li l-ikel iħalli effett negattiv. Kien hemm tnaqqis ta' 15% fl-AUC_{0-inf} għal 5-FU taht kundizzjonijiet ta' meta ttiehed l-ikel kontra sajmin, bl-espożizzjoni għal tegafur ma tinbidilx minhabba l-ikel (b'hekk tintwera l-assenza ta' effett ta' ikel).-

L-AUC medju_{0-inf} u C_{max} għal 5-FU kienu madwar 3 darbiet aktar wara l-għoti ta' Teysuno (50 mg imfisser bħala kontenut ta' tegafur) milli t-tehid ta' tegafur waħdu (800 mg), waqt il-valuri ta' AUC_{0-inf} u C_{max} għall-metabolit tal-5-FU αfluoro-β-alanine (FBAL) kien ta' madwar 15- sa 22 darba inqas wara t-tehid ta' Teysuno milli għat-tehid ta' tegafur.

Il-komponent oteracil ta' Teysuno ma affettwax il-profil farmakokinetiċi ta' 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL, jew uracil. Il-komponent ta' gimeracil ma affettwax il-profil farmakokinetiku ta' tegafur.

Distribuzzjoni

Oteracil, gimeracil, 5-FU, u tegafur kienu 8.4%, 32.2%, 18.4%, u 52.3% marbuta ma' proteini, rispettivament. Ir-rabta ma' proteini fis-serum tal-bniedem ma kienx jiddependi fuq il-koncentrazzjoni fuq il-medda ta' bejn 0.1 sa 1.0 µg/ml għal oteracil, gimeracil, u 5-FU u 1.2 sa 11.8 µg/ml għal tegafur.

Mhemmx taghrif kliniku fuq id-distribuzzjoni ta' komponenti radjutikkettjati ta' Teysuno. Ghalkemm *data* dwar l-għoti fil-vina ta' Teysuno fil-bniedem mhux disponibbli, il-volum ta' distribuzzjoni jista' jiġi stmat bejn wiehed u ieħor mill-volum apparenti ta' distribuzzjoni u t-taghrif dwar eliminazzjoni awrinarja bħala 16 l/m², 17 l/m², u 23 l/m² għal tegafur, gimeracil u oteracil, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Il-passaġġ metaboliku ewlieni għal tegafur isir bil-konverżjoni ta' 5-FU permezz ta' CYP2A6 fil-fwied, filwaqt li gimeracil kien stabbli fl-omoġenat tal-fwied tal-bniedem (frazzjoni S9) b'adenosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfphate lithium salt (PAPS; ko-fattur għal sulfotransferase) jew nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). Skont studji fuq riżultati *in vitro*, parti minn oteracil huwa degradat b'mod mhux enzimatur għal 5-azauracil (5-AZU) bi fluwidu tal-istonku, u huwa mbagħad ikkonvertit għal cyanuric acid (CA) fil-passaġġ diġestiv. 5-AZU u CA ma jimpedixxux l-attività enzimatur ta' OPRT. Huwa biss ammont żgħir ta' oteracil li jiġi metabolizzat fil-fwied minħabba l-permeabilità baxxa tiegħu.

L-ewalwazzjoni *in vitro* permezz ta' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem indikat li la tegafur, gimeracil lanqas oteracil ma wrew effetti impeditorji rilevanti fuq l-attività enzimatur tal-isoformi ta' cytochrome P450 ittestjati (i.e., CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 u CYP3A4).

Evalwazzjoni *in vitro* permezz ta' razez primarji ta' epatoċiti umani indikaw li tegafur (0.7-70 µM), gimeracil (0.2-25 µM) u oteracil (0.04-4 µM) f'it li xejn kellhom effett jew xejn affattu fuq l-attività enzimatur metaboluri fuq CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4/5.

Permezz ta' konċentrazzjonijiet ta' uracil fil-plażma sabiex tiġi assessjata l-attività ta' DPD fi studji klinici, l-ebda bidliet notevoli f'konċentrazzjonijiet ta' uracil fil-plażma ma ġew osservati wara l-għoti ta' doża waħda ta' 800 mg ta' tegafur filwaqt li konċentrazzjonijiet ta' uracil fil-plażma żdiedu b'mod notevoli wara doża waħda ta' 50 mg ta' Teysuno (li jirrifletti impediment ta' DPD b'gimeracil). Wara l-għoti ta' doża waħda (50 mg) u doża multipla (30 mg/m² darbtejn kuljum) l-għoti ta' Teysuno fil-bniedem, konċentrazzjonijiet massimi ta' uracil li jirrifletti l-impediment ta' DPD kienu osservati madwar 4 sigħat wara d-doża. Impediment simili deher wara li nġhatat doża waħda u multipla. Il-konċentrazzjoni ta' uracil fil-plażma kienet ġiet lura fil-livelli bażi ta' riferiment wara 48 siegħa wara li tingħata d-doża, li jindika r-riversibilità tal-impediment ta' DPD b'gimeracil.

Eliminazzjoni

Fil-bniedem, ġie osservat li l-half-life apparenti ta' eliminazzjoni terminali (T_{1/2}) ta' 5-FU wara li nġhata Teysuno (li fih tegafur, prodrug ta' 5-FU) kien itwal (madwar 1.6 - 1.9 sigħat) minn dak rapportat qabel wara l-għoti ġol-vina ta' 5-FU (10 sa 20 minuta). Wara doża waħda ta' Teysuno, valuri ta' T_{1/2} kienu jvarjaw minn 6.7 sa 11.3 sigħat għal tegafur, minn 3.1 sa 4.1 sigħat għal gimeracil, u minn 1.8 sa 9.5 sigħat għal oteracil.

Wara l-għoti ta' doża waħda ta' Teysuno, madwar 3.8% sa 4.2% ta' tegafur li nġhata, 65% sa 72% ta' gimeracil li nġhata, u 3.5% sa 3.9% ta' oteracil li nġhata kienu eliminati mingħajr ma nbidlu fl-awrina. Fost il-metaboliti, 9.5% sa 9.7% tat-tegafur li nġhata kien eliminat fl-awrina bħala 5-FU u madwar 70% sa 77% bħala FBAL, li jgħodd għal madwar 83% sa 91% tad-doża ta' Teysuno li nġhatat (tegafurtotali + 5-FU + FBAL). Ma kien hemm ebda effett minħabba gimeracil fuq it-tneħħija mill-kliewi ta' tegafur, FBAL, u 5-FU wara li nġhata Teysuno meta mqabbel mat-tneħħija tagħhom wara li nġhata tegafur waħdu.

Linejarità/Nuqqas ta' linejarità

Fi studju Ġappuniż ta' Fażi I li utilizza 5 gruppi ta' dożaġġ b'doži li jvarjaw minn 25 sa 200 mg/korp, kien hemm żieda proporzjonali għad-doża fl-espożizzjoni għal tegafur, gimeracil u oteracil. Madanakollu, iż-żieda fl-espożizzjoni għal 5-FU kellha tendenza li tkun oġhla mill-proporzjon għad-doża li qed tiżdid ta' tegafur.

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-komponenti u l-metaboliti ta' Teysuno assessjat l-influenza ta' fatturi diversi, li jinkludu l-generu sesswali, età, ikel, etnicità (Kawkasi vs Ażjatiku), funzjoni tal-kliwi, u funzjoni tal-fwied fi 315-il pazjent. Il-funzjoni tal-kliwi, kif murija bit-tneħħija ta' kreatinina, kien il-fattur prinċipali li influwenza l-espożizzjoni għal gimeracil u l-espożizzjoni għal 5-FU. Meta l-funzjoni tal-kliwi naqset, kien hemm żieda fl-espożizzjoni ta' 5-FU fl-istadju fiss. Din l-analizi wriet ukoll ix-xejra f'bidliet fil-farmakokinetiċi ta' Teysuno b'żieda fl-età tkun relatata ma' bidla fil-funzjoni tal-kliwi mkejla bi tneħħija ta' kreatinina.

Indeboliment tal-kliwi

Fi studju ta' Fażi 1 ta' monoterapija ta' Teysuno li sstharreg il-farmakokinetiċi ta' komponenti u metaboliti f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali u indeboliti, pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif (CrCl 51 sa 80 ml/min) li qed jirċievu l-istess doża ta' monoterapija ta' 30 mg/m² darbtejn kuljum (id-doża massima ttoletata għal monoterapija) bħal pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali (CrCl >80 ml/min) kellhom żieda fil-medja ta' 5-FU AUC_{0-inf} imqabbel ma' ta' pazjenti normali.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat (CrCl 30 sa 50 ml/min) li ħadu doża mnaqqsa ta' 20 mg/m² darbtejn kuljum ma wrew ebda żieda sinifikanti fil-medja ta' 5-FU AUC_{0-inf} meta mqabbel mal-grupp normali. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' 5-FU f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi f'dan l-istudju flimkien mar-riżultati ta' stimolazzjoni fl-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni jissuġerixxu li d-doża ta' Teysuno ta' 25 mg/m² darbtejn kuljum f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jistgħu jiksbu konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' 5-FU simili għal dawk miksuba f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali li qed jieħdu 30 mg/m² darbtejn kuljum bħala monoterapija u wkoll dawk b'indeboliment tal-kliwi moderat li qed jieħdu 20 mg/m² darbtejn kuljum.

Wara doża mnaqqsa ta' 20 mg/m² Teysuno mogħtija darba kuljum lill-pazjenti fil-grupp b'indeboliment tal-kliwi sever (CrCl < 30 ml/min), il-valuri tal-AUC_{0-inf} ta' doża waħda tal-'AUC_{0-t} ta' doża multipla għal 5-FU kienu madwar darbtejn oġhla fil-grupp b'indeboliment tal-kliwi sever meta mqabbel ma' dak osservat fil-grupp tal-funzjoni normali tal-kliwi li kienu qed jirċievu 30 mg/m² darbtejn kuljum. Għalhekk, l-espożizzjoni ta' kuljum għal 5-FU mistennija tkun komparabbli f'dawn il-gruppi, peress li l-espożizzjoni ta' kuljum f'pazjenti fil-grupp ta' indeboliment tal-kliwi severa hi bażata fuq l-għoti ta' Teysuno darba kuljum, filwaqt li l-espożizzjoni għal 5-FU f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi hi bażata fuq l-għoti ta' Teysuno darbtejn kuljum. Madanakollu, għandu jiġi nnotat li l-espożizzjoni għal 5-FU tista' tkun varjabbli u tkun oġhla b'mod mhux mistenni f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi severa minhabba l-impatt ta' varjazzjonijiet fil-funzjoni tal-kliwi f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment fil-fwied

Ma kienx hemm differenzi sinifikanti fl-AUC ta' 5-FU, tegafur, gimeracil, jew oteracil wara jew l-għoti ta' doża waħda jew multipla ta' Teysuno 30 mg/m² darbtejn kuljum f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever meta mqabbel ma' dawk b'funzjoni tal-fwied normali. Wara t-teħid ta' doża waħda, kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti fl-5-FU u gimeracil C_{max} għall-grupp b'indeboliment tal-fwied sever meta mqabbel mal-grupp normali, imma din id-differenza ma kienet osservata wara l-għoti ta' doża multipla.

Differenzi etniċi

Studju ta' Fażi I sstharreg il-farmakokinetiċi ta' monoterapija ta' Teysuno f'pazjenti Ażjatiċi (Ċinzi/Malażjani) u Kawkasi (US). Konsistenti mal-inqas attività ta' CYP2A6 f'pazjenti Ażjatiċi, l-AUC ta' tegafur₀₋₁₂ kien oġhla u T_{1/2} kien itwal fil-grupp Ażjatiku meta mqabbel mal-grupp Kawkasi. Il-valuri ta' gimeracil u l-AUC ta' uracil₀₋₁₂ kienu komparabbli bejn iż-żewġ gruppi, li jissuġerixxu li l-impediment ta' DPD kien simili għall-gruppi Ażjatiċi u Kawkasi. L-espożizzjoni għal 5-FU ma kienet statistikament sinifikanti differenti bejn iż-żewġ gruppi. L-AUC₀₋₁₂ ta' Oteracil fil-grupp Ażjatiku kienet madwar nofs dik fil-grupp tal-Kawkasi, madanakollu, din id-differenza ma kienet statistikament sinifikanti minhabba l-varjabilità individuali kbira tagħha.

Studji f'pazjenti Ġappuniżi ssuġġerew effett ta' polimorfizmu ta' CYP2A6*4 fuq il-farmakokinetiċi ta' Teysuno. Għalkemm varjanti ta' CYP2A6 huma assoċjati ma' varjabilità farmakokinetika ta' tegafur, l-AUC ta' gimeracil, li hu affettwat b'funzjoni tal-kliewi, huwa d-determinant ewlieni fil-varjabilità farmakokinetika ta' 5-FU. Fl-istudju ta' Fażi III (FLAGS), l-AUC ta' tegafur kien sinifikament ogħla f'pazjenti bl-allele CYP2A6*4, madanakollu, ebda differenza sinifikanti ma nstabet għal AUC ta' 5-FU u għall-inciċenza ta' reazzjonijiet avversi. Għahekk, id-differenzi fil-polimorfizmu ta' CYP2A6 bejn popolazzjonijiet Ażjatiċi u tal-Punent ma jidhrux li huma d-deterent ewlieni fil-MTD bejn popolazzjonijiet. Madanakollu, tagħrif ristrett disponibbli dwar il-ġenotip ta' CYP2A6*4/*4 f'pazjenti Ġappuniżi kkurati b'Teysuno jissuġġerixxu livelli sinifikament imnaqqa ta' 5-FU f'din is-sottopopolazzjoni. Ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal din is-sottopopolazzjoni ma tista' tingħata. Dan l-allel ta' CYP2A6*4 mhux komuni fil-popolazzjoni Kawkasi.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi b'Teysuno f'pazjenti pedjatriċi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Doži ripetuti dwar it-tossicità fil-firien, il-klieb u x-xadini kkaġunaw bidliet li huma tipikament assoċjati mal-ġhoti ta' prodott mediċinali ta' kontra l-kanċer li jwassal għal effetti ċitotossiċi fuq popolazzjonijiet ta' ċelluli li jikondividu malajr, bħal anemija, tnaqqis fil-funzjoni immuni u tas-sistema diġestiva, tharbit ta' spermatogenesi, u atropija fl-organi ta' riproduzzjoni tar-raġel u tal-mara.

Il-kura b'Teysuno ipproduċiet effetti diversi fuq il-ġilda fil-firien (keratosi ta' sieq u d-denb) u l-klieb (qaxur fil-ġilda u tekil). Barra minn hekk, l-iperpigmentazzjoni fil-ġilda u l-ġhajnejn u l-opacità korneali fil-klieb u kataretti fil-firien kienu osservati wara doża ripetuta. Dawn il-bidliet kienu riversibbli.

Teysuno ma jidhirx li jaffettwa l-fertilità tar-raġel u tal-mara fil-firien; madanakollu, it-tehid fiż-żmien ta' wara l-konċepiment irriżulta f'abnormalitajiet esterni, vixxerali u skeletriċi fil-firien u l-fniek. Għalhekk, hemm riskju għoli ta' tossicità tal-iżvilupp f'doži kliniċi, prinċipalment dovuti għal tegafur (5-FU) u għal oteracil fuq firxa inqas.

Teysuno ma kienx karċinoġeniku la fil-far u lanqas fil-ġurdien. Teysuno ma nstabx li hu mutaġeniku meta ġie ttestjat *in vitro* fl-assaġġ ta' Ames. Teysuno kien klastoġeniku *in vitro* permezz taċ-ċelluli pulmonari tal-ħemster Ċiniż u kien klastoġeniku b'mod ħafif *in vivo* fil-mudullun tal-ġurdien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsuli

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Il-qoxra tal-kapsula

Gelatin

Red iron oxide (E172)

Titanium dioxide (E171)

Sodium lauryl sulphate

Talc

Linka

Red iron oxide (E172)

Yellow iron oxide (E172)

Indigo carmine (E132)

Xema' ta' Carnauba

Bleached shellac

Glyceryl monooleate

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji opaki ta' PCTFE/PVC/Al li fihom 14-il kapsula kull waħda. Kull pakkett fih 42 kapsula, 84 kapsula jew 126 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-idejn għandhom jinhaslu sew wara li tkun missejt il-kapsuli.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet tal-pajjiż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
'In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Marzu 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Novembru 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teysuno 20 mg/5.8 mg/15.8 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola iebša fiha 20 mg tegafur, 5.8 mg gimeracil u 15.8 mg oteracil (bħala monopotassium).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebša fiha 93.6 mg lactose monohydrate.

Għal-lista sħiha ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebša (kapsula)

Il-kapsula għandha korp abjad opak u kapp opaka bajda li fuqha hemm stampat "TC442" bil-griż.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Teysuno huwa indikat għal adulti:

- fit-trattament ta' kanċer tal-istonku avvanżat meta jingħata flimkien ma' cisplatin (ara sezzjoni 5.1).
- bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' oxaliplatin jew irinotecan, bi jew mingħajr bevacizumab, għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer kolorettali metastatiku li għalihom mhux possibbli li trattament jibqa' għaddej bi fluoropyrimidine minħabba s-sindrome tal-id u s-sieq jew tossiċità kardjovaskulari li żviluppat fl-ambjent adjuvanti jew metastatiku.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Teysuno għandu jingħata biss minn tabib ikkwalifikat u b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti bil-kanċer bi prodotti mediċinali antineoplastiċi.

Pazjenti għandhom jiġu provduti b'riċetti għall-outpatients għal prodotti mediċinali antiemetiċi u kontra d-dijarea.

Il-BSA tal-pazjent irid jiġi kkalkulat mill-ġdid u d-dożata' Teysuno trid tiġi aġġustata għal dan jekk il-piż tal-pazjent jiżdied jew jonqos b' $\geq 10\%$ minn dak li ntuża fil-kalkolu ta' BSA ta' qabel u b'mod ċar il-bidla mhix relatata ma' żamma ta' fluwidi.

Požoloġija

Kanċer tal-istonku avanzat meta jingħata flimkien ma' cisplatin

Id-doża standard rakkomandata ta' Teysuno meta tingħata flimkien ma' cisplatin hi ta' 25 mg/m^2 (imfissra bhala l-kontenut ta' tegafur) darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija għal 21 jum konsekuttiv segwita b'7 ijiem mistrieħ (ċiklu wiehed ta' kura waħda). Dan iċ-ċiklu ta' kura jiġi ripetut kull 4 ġimgħat.

Id-doži standard u mnaqqsa ta' Teysuno u cisplatin u kalkulazzjonijiet skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) għal doži ta' Teysuno li jingħataw f'kombinazzjoni ma' cisplatin huma pprovduti f'Tabella 1 u Tabella 2, rispettivament..

Id-doża rakkomandata ta' cisplatin ma' dan il-programm ta' kura hi ta' 75 mg/m^2 b'infużjoni ġol-vina li għandha tingħata darba kull 4 ġimgħat. Cisplatin għandu jitwaqqaf wara 6 ċikli mingħajr ma jitwaqqaf Teysuno. Jekk cisplatin jitwaqqaf qabel 6 ċikli, il-kura b'Teysuno waħdu tista' titkompli meta l-kriterji sabiex jerga' jibda jiġu sodisfatti.

Pazjenti li jingħataw il-kura b'Teysuno flimkien ma' cisplatin għandhom jiġu sorveljati mill-qrib u testijiet tal-laboratorju li jinkludu ematoloġija, funzjoni tal-fwied, funzjoni tal-kliwi u elettroliti fis-serum, għandhom isiru ta' spiss. Il-kura għandha titwaqqaf jekk jiġi osservat li l-marda qed tinfirex jew ikun hemm tossiċità intollerabbli.

Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) ta' cisplatin għal iperidrazzjoni qabel il-kura.

Doži ta' Teysuno f'kanċer tal-istonku avvanzat

Tabella 1: Doża standard u tnaqqis fid-doża permessi għal Teysuno u/jew għal cisplatin f'kanċer tal-istonku avvanzat

Prodott mediċinali	Doża standard (mg/m ²)		Tnaqqis fid-doża 1 (mg/m ²)		Tnaqqis fid-doża 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
u/jew					
Cisplatin	75	→	60	→	45

^a Mfisser bhala kontenut ta' tegafur.

Kalkulazzjonijiet tad-doża ta' Teysuno f'kanċer tal-istonku avvanzat

Tabella 2: Kalkulazzjonijiet għal doża standard u mnaqqsa f'kanċer tal-istonku avvanzat skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (m²)

Doża ta' Teysuno	Kull doża f'mg (kull doża) ^a	Doża totali ta' kuljum f'mg ^a	Għadd ta' kapsuli f'kull doża (2 doži/jum)	
			kapsula ta' 15 mg ^a (kannella/bajda)	kapsula ta' 20 mg ^a (bajda)
Doża standard dose^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2.30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2.10 - 2.29 m ⁻²	55	110	1	2
BSA = 1.90 - 2.09 m ⁻²	50	100	2	1
BSA = 1.70 - 1.89 m ⁻²	45	90	3	0
BSA = 1.50 - 1.69 m ⁻²	40	80	0	2
BSA = 1.30 - 1.49 m ⁻²	35	70	1	1
BSA ≤ 1.29 m ²	30	60	2	0
L-ewwel tnaqqis fid-doża^a: għal 20 mg/m²				
BSA ≥ 2.13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1.88 - 2.12 m ⁻²	40	80	0	2
BSA = 1.63 - 1.87 m ⁻²	35	70	1	1
BSA = 1.30 - 1.62 m ⁻²	30	60	2	0
BSA ≤ 1.29 m ²	20	40	0	1
It-tieni tnaqqis fid-doża^a: għal 20 mg/m²				
BSA ≥ 2.17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1.67 - 2.16 m ⁻²	30	60	2	0
BSA = 1.30 - 1.66 m ⁻²	20	40	0	1
BSA ≤ 1.29 m ²	15	30	1	0

Ikkalkula BSA għal 2 postijiet deċimali.
^a Imfissra bhala kontenut ta' tegafur.

Kanċer kolorettali metastatiku, bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' oxaliplatin jew irinotecan, bi jew mingħajr bevacizumab, li għalihom mhux preżenti li jibqgħu jiehdu trattament bi fluoropyrimidine minħabbas-sindrome tal-id u s-sieq (HFS, hand-foot syndrome) jew kardjotossicità.

Id-doża proposta f'mCRC għal monoterapija hi ta' 30 mg/m² b.i.d., jiem 1-14 b'pawża ta' ġimgħa (± bevacizumab 7.5 mg/kg f'jum 1). Għal terapija ta' kombinazzjoni (b'oxaliplatin jew irinotecan), 25 mg/m² b.i.d. f'jum 1-14 segwiti b'pawża ta' ġimgħa hija rakkomandata.

Doži ta' Teysuno f'Kanċer Kolorettali Metastatiku

Tabella 3a: Doża standard u tnaqqis fid-doża permessi għal monoterapija b'Teysuno f'kanċer kolorettali metastatiku.

Prodott medicinali	Doża Standard (mg/m ²)		Tnaqqis fid-doża 1 (mg/m ²)		Tnaqqis fid-doża 2 (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
a Imfisser bħala kontenut ta' tegafur.					

Tabella 3b : Doża standard u tnaqqis fid-doża permessi għal terapija ta' kombinazzjoni b'Teysuno f'kanċer kolorettali metastatiku

Prodott medicinali	Doża Standard (mg/m ²)		Tnaqqis fid-doża 1 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,e}
u/jew			
Oxaliplatin ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Irinotecan ^{c,d}	150-225 ^f	→	g
^a Imfisser bħala kontenut ta' tegafur. ^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72. ^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885. ^d Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscript Submitted 2021</i> . ^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388. ^f Filwaqt li l-aħjar doża ta' irinotecan mhix magħrufa u qed tintuża f'kombinazzjoni ma' Teysuno f'medda ta' bejn 150-225 mg/m ² , l-esperjenza l-aktar rilevanti tiġi mid-dożar ta' irinotecan ta' 180-200 mg/m ² ^g L-ebda rakkomandazzjoni ma tista' ssir u t-tnaqqis tad-doża ser jiddependi mid-doża tal-bidu.			

Kalkolazzjonijiet tad-doża ta' Teysuno Kanċer kolorettali metastatiku

Tabella 4 : Kalkolazzjonijiet ta' doża standard u mnaqqsa skont is-superfiċje tal-ġisem (m²) f'kanċer kolorettali metastatiku.

Doża ta' Teysuno	Kull doża f'mg (kull dożar) ^a	Doża totali kuljum f'mg ^a	Numru ta' kapsuli għal kull doża (2 doži/jum)	
			Kapsula ta' 15 mg ^a (kannella/bajda)	kapsula ta' 20 mg ^a (bajda)
Doża standard^a: 30 mg/m²				
BSA ≥ 2.30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2.10 - 2.29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1.90 - 2.09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1.70 - 1.89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1.50 - 1.69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1.30 - 1.49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1.29 m ²	35	70	1	1
L-ewwel tnaqqis fid-doża^a: għal 25 mg/m²[#]				
BSA ≥ 2.30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2.10 - 2.29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1.90 - 2.09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1.70 - 1.89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1.50 - 1.69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1.30 - 1.49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1.29 m ²	30	60	2	0
It-tieni tnaqqis fid-doża^a: għal 20 mg/m²				
BSA ≥ 2.13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1.88 - 2.12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1.63 - 1.87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1.30 - 1.62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1.29 m ²	20	40	0	1

Ikkalkula BSA għal 2 postijiet decimalli.
^a Imfisser bħala kontenut ta' tegafur.
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 hija d-doża standard f'każ ta' terapija ta' kombinazzjoni b'oxaliplatin jew irinotecan

Agġustament waqt il-kura

Ġenerali

It-tossicità minhabba it-tehid ta' Teysuno għandha tiġi ġestita b'kura sintomatika u/jew waqfien tal-kura jew tnaqqis tad-doża. Il-pazjenti li jiehdu Teysuno għandhom jiġu informati dwar ir-riskji u jingħataw struzzjonijiet sabiex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk ikun hemm tossicità moderata jew severa.

Doži li ma jittiehdux minhabba t-tossicità m'għandhomx jiġu sostitwiti; u, jekk pazjent jirremetti wara li jkun ha doża, din id-doża m'għandhiex tiġi sostitwita.

Ġaladarba d-doża ta' Teysuno tkun tnaqqset, m'għandhiex terġa' tiżdid.

Kriterji għal tibdil fid-doża ta' Teysuno

Il-modifikazzjonijiet fid-doża minhabba tossicità trid isir skont Tabelli 1, 3, 5, 6 u 7. Massimu ta' tnaqqis tad-doża darbejn konsekuttivi għal kull prodott mediċinali, kif deskritt f'Tabella 1, għal kanċer tal-istonku avanzat u f'Tabella 3 għal kanċer koloretali metastatiku, jista' jiġi applikat f'każ ta' tossicità. Kull tnaqqis tad-doża jirriżulta f'madwar tnaqqis ta' 20-25% fid-doża.

F'każ ta' kanċer tal-istonku avanzat, ara Tabella 2 għad-dettalji tal-għadd ta' kapsuli ta' Teysuno li għandhom jingħataw f'kull livell ta' dożaġġ.

F'każ ta' kanċer koloretali metastatiku, ara Tabella 4 għad-dettalji fuq l-għadd ta' kapsuli ta' Teysuno li għandhom jingħataw għal kull livell ta' dożaġġ. Għal kriterji minimi sabiex terġa' tibda tingħata l-

kura ta' Teysuno, ara Tabella 8.

Modifikazzjonijiet fid-doża ta' Teysuno minhabba tossiċità, meta użat flimkien ma' cisplatin jistgħu jsiru f'żewġ modi.

Matul ċiklu ta' 4 ġimghat ta' kura

Teysuno għandu jingħata fil-Jum 1 sa 21 ta' kull ċiklu, i.e., il-kura m'għandhiex tingħata fil-Jum 22 sa 28 ta' ċiklu. Il-ġranet ta' kura fil-jiem ta' ċiklu fejn il-prodott mediċinali ma ngħatax minhabba tossiċità m'għandhomx jiġu sostitwiti.

Matul iċ-ċiklu ta' kura, l-aġġustament fid-doża għandu jsir għal kull prodott mediċinali individwali li hu kkonsidrat li hu marbut b'mod każwali mat-tossiċità, jekk xi distinzjoni b'hal din tista' ssir. Jekk iż-żewġ prodotti mediċinali huma meqjusa li qed jikkontribwixxu għat-tossiċità, jew mhux possibbli li tidistingwihom, allura it-tnaqqis fid-doża għandu jsir għat-tnejn li huma skont l-iskeda ta' rakkomandazzjonijiet fit-tnaqqis tad-doża.

Fil-bidu ta' ċikli sussegwenti ta' kura.

Jekk dewmien fil-kura hu indikat jew għal Teysuno jew cisplatin, allura l-għoti taż-żewġ prodotti mediċinali għandu jingħata aktar tard sakemm ir-rekwiżiti biex jerga' jibda jittiehed mit-tnejn li huma jintlahqu għajr meta wieħed mill-prodotti mediċinali ikun twaqqaf b'mod permanenti.

Modifikazzjonijiet fid-doża għal Teysuno minhabba reazzjonijiet avversi b'mod ġenerali hliet tossiċitajiet ematoloġiċi u tal-kliewi

Tabella 5: Skeda ta' tnaqqis fid-doża ta' Teysuno għal tossiċitajiet marbuta mal-kura b'mod ġenerali, hliet għal tossiċitajiet ematoloġiċi u tal-kliewi

Gradi ta' tossiċità^a	Id-doża ta' Teysuno tinbidel f'ċiklu ta' kura ta' 21 jum	Aġġustament fid-doża ta' Teysuno għad-doża /ċiklu li jmiss
Grad 1		
Kull każ	Żomm l-istess kura fl-istess livell ta' doża	Xejn
Grad 2^{b,c}		
Kull każ	Issospendi l-kura sal-Grad 0 jew 1	Xejn
Grad 3 jew oghla^c		
L-ewwel każ	Issospendi l-kura sal-Grad 0 jew 1	Naqqas b'livell ta' doża 1 mil-livell preċedenti
It-tieni każ	Issospendi l-kura sal-Grad 0 jew 1	Naqqas b'livell ta' doża 1 mil-livell preċedenti
It-tielet każ	Waqqaf il-kura	Waqqaf il-kura
^a Skont il-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) tal-Programm tal-Evalwazzjoni tat-Terapija tal-kancer, l-Istitut Nazżjonali tal-Kancer tal-Istati Uniti, verżjoni 3.0. ^b Għal dardir u/jew remettar fi Grad 2, it-terapija antiemetika għandha tiġi ottimizzata qabel ma jitwaqqaf Teysuno. ^c Fid-diskrezzjon tat-tabib li jkun qed jikkura, il-pazjenti għandhom mnejn jibqgħu bil-kura mingħajr tnaqqis jew waqfien minhabba reazzjonijiet avversi (irrispettament mill-grad) ikkonsidrati mhux probabbli li jsiru serji jew ta' periklu għal ħajja (eż., alopeċja, bidliet fil-funzjoni sesswali, u ġilda xotta).		

Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet fil-kliewi

It-tneħħija ta' kreatinina (CrCl) għandha tiġi stabbilita għal kull ċiklu qabel il-bidu ta' kura f'Jum 1.

Tabella 6: Il-modifikazzjoni ta' doża ta' Teysuno u cisplatin skont il-valuri ta' tneħħija ta' kreatinina fil-bidu ta' ċiklu ta' kura.

It-tneħħija ta' kreatinina	Il-modifikazzjoni tad-doża ta' Teysuno fil-bidu ta' ċiklu ta' kura	Il-modifikazzjoni tad-doża ta' cisplatin fil-bidu ta' ċiklu ta' kura
≥50 ml/min	Ebda modifikazzjoni fid-doża	Ebda modifikazzjoni fid-doża
30 sa 49 ml/min	Ibda l-kura b'livell wieħed ta' doża mnaqqsa	Ibda l-kura b'cisplatin bi tnaqqis fid-doża ta' 50% minn taċ-ċiklu preċedenti
<30 ml/min ^a	Issospendi l-kura sakemm jerga' jintlaħaq il-parametru li jkun jista' jerga' jibda jingħata mill-ġdid (≥30 ml/min) u mbagħad ibda l-kura b'livell wieħed ta' doża mnaqqsa	Issospendi l-kura b'cisplatin sakemm jerga' jintlaħaq il-parametru li jkun jista' jerga' jibda jingħata mill-ġdid (≥30 ml/min) u mbagħad ibda l-kura b'livell ta' doża mnaqqsa b'50% miċ-ċiklu preċedenti.
^a It-trattament għal pazjenti b'CrCl <30 ml/min mhux rakkomandat għajr meta l-benefiċċji ta' trattament b'Teysuno jisbqu b'mod ċar ir-riskji. Irreferi għal, <i>Modifikazzjonijiet fid-doża għal popolazzjonijiet speċjali /Indeboliment tal-kliewi.</i>		

Modifikazzjonijiet mnaqqa għal tossicitajiet ematoloġiċi

Tabella 7: Tossicitajiet ematoloġiċi li għalihom l-kura b'Teysuno għandha tiġi sospiża

Unitajiet	Newtrofili	Plejlits	Emaglobina	Modifikazzjoni fid-doża ta' Teysuno
IU	$<0.5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4.0 mmol/l	Issospendi l-kura sakemm jintlaħaq il-parametru li jkun jista' jerga' jibda jingħata (ara Tabella 8) u mbagħad kompli agħti d-doża b'livell wiehed ta' doża mnaqqa

Parametri sabiex terġa' tibda tingħata l-kura b'Teysuno

Tabella 8: Il-kriterji minimi meħtieġa sabiex il-kura b'Teysuno tkun tista' terġa' tibda tingħata wara li tkun giet sospiża minhabba t-tossicità

Mhux ematoloġiċi	Ematoloġiċi
Linja bażi jew Grad 1	Għadd ta' plejlits $\geq 100 \times 10^9/l$
Tneħħija ta' kreatinina kkalkulata $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Neutrofili $\geq 1.5 \times 10^9/l$
	Emoglobina $\geq 6.2 \text{ mmol/l}$
CrCl għandu jiġi kkalkulat fil-bidu ta' kull ċiklu qabel tibda l-kura b'Teysuno f'Jum 1.	
^a It-trattament għal pazjenti b'CrCl $<30 \text{ ml/min}$ mhux rakkomandat għajr meta l-benefiċċji ta' trattament b'Teysuno jisbqu b'mod ċar ir-riskji. Irreferi għal, " <i>Modifikazzjonijiet fid-doża għal popolazzjonijiet speċjali/Indeboliment tal-kliwi</i> ".	

Modifikazzjonijiet fid-doża għal popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

- *Indeboliment tal-kliwi ħafif (CrCl 51 sa 80 ml/min)*

Ebda bidla fid-doża standard mhu rakkomandat f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi ħafif (ara sezzjoni 5.2).

- *Indeboliment tal-kliwi moderat (CrCl 30 sa 50 ml/min)*

Id-doża standard rakkomandata f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi moderat hi ta' 20 mg/m^2 darbtejn kuljum (mfissra skont il-kontenut ta' tegafur) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

- *Indeboliment tal-kliwi sever (CrCl taħt 30 ml/min)*

Għalkemm hu mistenni li jkun hemm espożizzjoni kważi simili kuljum għal 5-FU f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever b'doża ta' 20 mg/m^2 darba kuljum meta mqabbla ma' 30 mg/m^2 darbtejn kuljum f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali (ara sezzjoni 5.2), l-ghoti ta' Teysuno mhux rakkomandat minhabba l-inċidenza possibilment ogħla ta' każijiet avversi marbuta ma' disturbi fid-demem u s-sistema limfatika għajr meta l-benefiċċji jisbqu b'mod ċar ir-riskji (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-ghoti ta' Teysuno f'pazjenti fl-aħħar fażi ta' mard tal-kliwi li jkunu jeħtieġu dijaliżi (ara sezzjoni 4.3).

Anzjani

Fiz-żewġ indikazzjonijiet, l-ebda bidla fid-doża standard mhi rakkomandata f'pazjenti li għandhom > 70 sena (ara sezzjoni 4.8).

Għal pazjenti anzjani u aktar vulnerabbli, f'każ ta' kanċer kolorettali metastatiku **u meta mhux possibbli li t-trattament jissokta bi fluoropyrimidine ieħor minhabba s-sindrome tal-id u s-sieq jew kardjotossicità**, id-doża rakkomandata hi 20 mg/m² (imfissra bħala l-kontenut ta' tegafur) darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija, għal 14-il jum konsekuttiv segwit b'7 ijiem ta' mistrieħ, flimkien ma' doża mnaqqsa ta' oxaliplatin (100 mg/m² f'jum 1 ta' ċiklu ta' 3 ġimgħat).

Indeboliment fil-fwied

Ebda bidla fid-doża standard fiz-żewġ indikazzjonijiet mhu rakkomandat għal pazjenti li għandhom indeboliment fil-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Etnicità

Ebda bidla fid-doża standard fiz-żewġ indikazzjonijiet mhu rakkomandat f'pazjenti li għandhom etniċità Ażjatika (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Teysuno fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda tagħrif disponibbli. Għalhekk, Teysuno m'għandux jingħata lit-tfal jew adolexxenti li m'għalqux it-18-il sena .

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli għandhom jittieħdu mill-ħalq minn tal-anqas siegħa qabel jew siegħa wara l-ikla (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi (tegafur, gimeracil, u oteracil) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1).
- Storja ta' reazzjonijiet severi u mhux mistennija għal terapija bi fluoropyrimidine.
- Defiċjenza totali magħrufa ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ara sezzjoni 4.4).
- Tqala u treddiġh
- Trażżin sever tal-mudullun (lewkopenija severa, newtrogenija, jew tromboċitopenija; ara sezzjoni 4.2, Tabella 7).
- Mard tal-kliewi tal-aħħar stadju f'pazjenti li jkunu jeħtieġu dijalisi.
- Tehid kongunt ta' fluoropyrimidines oħra ma' Teysuno.
- Trattament reċenti jew fl-istess waqt bi brivudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5 għall-interazzjoni bejn mediċina u oħra).
- Kontraindikazzjonijiet għal cisplatin, oxaliplatin, irinotecan u bevacizumab; irreferi għas-SmPC pertinenti.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet dwar l-użu

Tossiċitajiet li jilimitaw id-doża jinkludu dijarea u dižidrazzjoni. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi huma reversibbli u jistgħu jiġu ġestiti b'terapija sintomatika, waqfien tad-doża u tnaqqis fid-doża.

Trażzin tal-mudullun

Kura marbuta mat-trażzin tal-mudullu, li tinkludi newtrogenija, lewkopenija, trombocitopenija, anemija u panċitopenija, ġiet rapportata fost pazjenti kkurati b'Teysuno flimkien ma' cisplatin. Pazjenti li għandhom għadd baxx ta' ċelluli tad-demem bojod għandhom jiġu monitorati b'attenzjoni għal infezzjonijiet u r-riskju ta' komplikazzjonijiet ta' newtrogenija, u kkurati kif indikat b'mod mediku (eż., b'antibijotiċi, fattur li jstimula r-razza ta' granulociti [G-CSF]). Pazjenti b'għadd żgħir ta' plejtlits jinsabu f'riskju oġhla ta' emorraġġi u għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa. Id-doża għandha tiġi modifikata kif inhu rakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Riattivazzjoni ta' epatite B

L-għoti ta' Teysuno lil portaturi tal-virus ta' epatite B, pazjenti li rriżultaw negattiv għall-antigen ta' HBc u pozittivi għal antikorp HBc, jew pazjenti negattivi għall-antigen HBs u pozittivi għall-antikorp ta' HBs jista' jirriżulta f'riattivazzjoni ta' epatite B.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għall-infezzjoni ta' HBV qabel jinbeda t-trattament b'Teysuno. Esperti fil-mard tal-fwied u fit-trattament tal-epatite B għandhom ikunu kkonsultati qabel ma jinbeda t-trattament f'pazjenti b'seroloġija ta' epatite B (li jinkludi dawk b'mard attiv) u għall-pazjenti li jittestjaw pozittiv għall-infezzjoni ta' HBV waqt it-trattament. Portaturi ta' HBV li jehtieġu trattament b'Teysuno għandhom jiġu monitorati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni attiva tal-HBV matul it-terapija kollha, u monitoraġġ ta' follow-up għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied jew markaturi virali huwa rakkomandat.

Dijarea

Pazjenti b'dijarea għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa u għandhom jingħataw fluwidu u sostituti elettrolitiċi jekk isiru dižidrati. Kura profilattika għal dijarea għandha tingħata kif indikat. Terapija standard kontra d-dijarea (eż., loperamide) u fluwidi/elettroliti ġol-vina għandhom jinbdew meta tiżviluppa d-dijarea. Is-sospensjoni/l-aġġustament tad-doża għandu jsir jekk ikun hemm każ ta' dijarea ta' Grad 2 jew oġhla jekk is-sintomi jippersistu minkejja li tingħata kura xierqa.

Dižidrazzjoni

Id-dižidrazzjoni u disturbji oħra marbuta ma' elettroliti għandhom jiġu evitati jew ikkorreġuti mal-ewwel. Pazjenti b'anoreksja, astenja, dardir, remettar, dijarea, stomatite, u sadd gastrointestinali għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal sinjali ta' dižidrazzjoni. Id-dižidrazzjoni għandu jiġi ġestit b'mod aggressiv b'idrazzjoni mill-ġdid u miżuri xierqa oħra. Jekk dižidrazzjoni ta' Grad 2 (jew oġhla) isseħħ, il-kura għandha tiġi sospiża minnufih u d-dižidrazzjoni kkoreġuta. Il-kura m'għandhiex titkompla sakemm id-dižidrazzjoni u l-kawżi fl-isfond huma kkoreġuti jew adegwatament ikkontrollati. Il-modifikazzjonijiet fid-doża għandhom jiġu applikati għar-reazzjoni avversa li qed tippreċipita kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità tal-kliewi

Il-kura b'Teysuno f'kombinazzjoni ma' cisplatin tista' tiġi assoċjata ma' tnaqqis temporanju fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari kkaġunata prinċipalment b'fatturi tal-kliewi ta' qabel (eż. dižidrazzjoni, żbilanċ elettrolitiku, eċċ). Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oġhla bħal zieda tal-kreatinina fid-demem, tnaqqis fit-tneħħija ta' kreatinina, nefropatija tossika, u falliment renali akut lkoll ġew rapportati f'pazjenti li qed jieħdu Teysuno flimkien ma' cisplatin (ara sezzjoni 4.8). Sabiex jiġu mkejla bidliet bikrija fil-funzjoni tal-kliewi waqt il-kura, parametri tal-kliewi, għandhom jiġu

sorveljati mill-qrib (eż., kreatinina fis-serum, CrCl). Jekk jiġi osservat li kien hemm deterjorament fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, id-doża ta' Teysuno u/jew cisplatin għandha tiġi aġġustata skont Tabella 6, u għandhom jittiehdu miżuri xierqa ta' appoġġ meħuda (ara sezzjoni 4.2).

Id-diżidrazzjoni u d-dijarea jistgħu jgħollu r-riskju ta' tossiċità tal-kliewi għal cisplatin. Iperidrazzjoni (dijuresi sforzata) għandha tingħata skont is-SmPC ta' cisplatin sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' tossiċità tal-kliewi marbuta ma' terapija b'cisplatin.

Gimeracil iżid l-espożizzjoni ta' 5-fluorouracil (5-FU) billi jimpedixxi DPD, l-enzima prinċipali li timmetabolizza 5-FU. Gimeracil tiġi prinċipalment mneħħija mill-kliewi (ara sezzjoni 5.2); għalhekk, f'pazjenti b'insuffiċenza tal-kliewi, it-tneħħija, mill-kliewi ta' gimeracil titnaqqas u l-espożizzjoni ta' 5-FU b'hekk tiżdid. It-tossiċitajiet marbuta mal-kura huma mistennija li jiżdiedu kif tiżdied l-espożizzjoni għal 5-FU (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi sever

It-trattament b'Teysuno mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever minhabba l-possibilità ta' incidenza akbar ta' każijiet avversi marbuta mad-demem u s-sistema limfatika u l-possibilità ta' espożizzjoni oġhla, mhux mistennija ta' 5-FU bħala riżultat ta' varjazzjonijiet fil-funzjoni tal-kliewi f'dawn il-pazjenti, għajr meta l-benefiċċji jisbqu b'mod ċar ir-riskji (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Tossiċità okulari

Id-disturbi okulari l-aktar komuni marbuta mal-kura fost pazjenti fi studji li saru fl-Ewropa/l-Istati Uniti (UE/USA) kkurati b'Teysuno flimkien ma' cisplatin kienu disturbi marbuta mad-dmugh (8.8%), li jinkludu lakrimazzjoni, għajnejn xotti, u dakrijostenosi miksuba (ara sezzjoni 4.8).

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet okulari jirriżolvu rwieħhom jew jitjiebu malli jieqaf jingħata l-prodott mediċinali u bi trattament xieraq (instillazzjoni ta' dmugh artifiċjali, taqtir antibijotiku tal-għajnejn, impjantazzjoni ta' tubi tal-ħġieġ jew tas-silikon f'pункtas lakrimali jew kanalikuli, u/jew l-użu ta' nuċċali milli ta' lentijiet tal-kuntatt). Għandhom isiru sforzi sabiex tiġi żgurata li reazzjonijiet okulari jiġu maqbuda kmieni kemm jista' jkun, inkluż b'konsulta oftalmoloġika bikrija f'każ ta' sintomi persistenti jew li jnaqqsu l-vista bħal lakrimazzjoni jew sintomi korneali.

Irreferi għal SmPC ta' cisplatin għal disturbi marbuta mal-għajnejn osservati b'terapija ta' cisplatin.

Antikoagulant derivat mill-kumarin

Pazjenti li qed jirċievu terapija antikoagulanti orali derivata minn kumarin għandhom ikollhom r-rispons antikoagulanti tagħhom (Proporzjon Internazzjonali Normalizzat għal hin ta' prothrombin [INR] jew hin ta' prothrombin [PT]) immonitorat mill-qrib u d-doża antikoagulanti hekk aġġustata (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' antikoagulanti derivat minn kumarin fi provi kliniċi ġie assoċjat ma' INR elevat u emorraġija gastrointestinali, tendenza ta' emorraġiji, ematurja, u anemija f'pazjenti li jirċievu t-terapija b'Teysuno.

Brivudine

Brivudine m'għandux jingħata fl-istess waqt ma' Teysuno. Ġew irrappurtati każijiet fatali wara interazzjoni ma' capecitabine. Għandu jkun hemm perjodu ta' stennija ta' mill-inqas 4 ġimgħat bejn it-tmiem tat-trattament bi brivudine u l-bidu tat-terapija b'Teysuno. It-trattament bi brivudine jista' jibda 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' Teysuno (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

F'każ ta' għoti aċċidentali ta' brivudine lil pazjenti li qed jiġu ttrattati b'Teysuno, għandhom jittiehdu miżuri effettivi biex titnaqqas it-tossiċità ta' Teysuno. Huwa rakkomandat dhul immedjat l-isptar. Għandhom jinbdeu il-miżuri kollha biex jiġu evitati infezzjonijiet sistemici u deidratazzjoni.

Induċaturi ta' DPD

Jekk induċatur ta' DPD kellu jinghata fl-istess waqt li jinghata Teysuno, l-espożizzjoni għal 5-FU għandu mnejn ma tilhaqx il-livell effikaċi. Madanakollu, peress li l-ebda induċatur ta' DPD mhu magħruf attwalment, l-interazzjoni bejn induċatur ta' DPD u Teysuno ma tistax tiġi evalwata.

Defiċjenza ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD):

L-attività ta' DPD tillimita r-rata fil-kataboliżmu ta' 5-fluorouracil (ara Sezzjoni 5.2). Għalhekk, pazjenti b' defiċjenza ta' DPD għandhom riskju akbar ta' tossiċità marbuta ma' fluoropyrimidines, inkluż pereżempju stomatite, dijarea, infjammazzjoni tal-mukua, newtopenija u newrotossiċità.

Tossiċità marbuta ma' defiċjenza ta' DPD normalment isseħħ matul l-ewweż ċiklu tat-trattament jew wara zieda fid-doża.

Defiċjenza totali ta' DPD

Defiċjenza totali ta' DPD hija rari (0.01-0.5% tal-Kawkasi). Pazjenti b' defiċjenza totali ta' DPD huma f'riskju kbir ta' tossiċità li tkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali u m'għandhomx jinghataw trattament b'Teysuno (ara sezzjoni 4.3).

Defiċjenza parzjali ta' DPD

Hu stmat li d-defiċjenza parzjali ta' DPD taffettwa 3-9% tal-popolazzjoni Kawkasa. Pazjenti b' defiċjenza parzjali ta' DPD huma f'riskju akbar ta' tossiċità li tkun severa u potenzjalment ta' theddida għall-ħajja. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa biex tiġi llimitata din it-tossiċità. Id-defiċjenza ta' DPD għandha tiġi kkunsidrata bħala parametru li jmissu jitqies flimkien ma' miżuri oħra ta' rutina għal tnaqqis fid-doża. It-tnaqqis inizjali fid-doża jista' jaffettwa l-effikaċja tat-trattament. Fin-nuqqas ta' tossiċità serja, id-doži ta' wara jistgħu jiżdiedu b' monitoraġġ b'attenzjoni.

Ittestjar għal defiċjenza ta' DPD

Hu rakkomandat li jiġi ttestjat il-fenotip u/jew il-ġenotip qabel ma jinbeda t-trattament b'Teysuno, minkejja li hemm incertezzi rigward l-aħjar metodoloġiji għall-ittestjar ta' qabel it-trattament. Għandhom jiġu kkunsidrati l-linji gwida kliniċi li japplikaw.

Meta dan ma jkunx sar qabel, l-ittestjar hu rakkomandat għal pazjenti li għalihom il-bidla għal Teysuno minn fluoropyrimidine ieħor hi kkunsidrata minhabba s-sindrome tal-id u s-sieq jew tossiċità kardjovaskulari sabiex jiġi stabbilit jekk fenotip u/jew ġenotip ta' DPD kellux rwol fl-iżvilupp ta' tossiċità fuq fluoropyrimidine ieħor.

Karatterizzazzjoni tal-ġenotipika tad-defiċjenza ta' DPD

L-ittestjar ta' qabel it-trattament għal mutazzjonijiet rari tal-ġene DPYD jista' jidentifika pazjenti b' defiċjenza ta' DPD.

L-erba' varjanti ta' DPYD c.1905+1G>A [magħruf ukoll bħala DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3 jistgħu jikkawżaw nuqqas totali jew tnaqqis fl-attività enzimatika ta' DPD. Varjanti rari oħra wkoll jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' tossiċità li tkun severa jew ta' theddida għall-ħajja.

Ċertu mutazzjonijiet omozigotiċi u dawk eterozigotiċi komposti fil-lokus tal-ġene DPYD (eż. kombinazzjonijiet tal-erba' varjanti b'mill-inqas allel wieħed ta' c.1905+1G>A jew c.1679T>G) huma magħrufa li jikkawżaw nuqqas totali jew kważi totali tal-attività enzimatika ta' DPD.

Pazjenti b'ċertu varjanti eterozigotiċi ta' DPYD (inkluż il-varjanti c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3) huma f'riskju akbar ta' tossiċità severa meta jinghataw trattament bi fluoropyrimidines.

Il-frekwenza tal-ġenotip eterożigotiku c.1905+1G>A fil-ġene DPYD f'pazjenti Kawkasi hi ta' madwar 1%, 1.1% għal c.2846A>T, 2.6-6.3% għall-varjanti c.1236G>A/HapB3 u 0.07 sa 0.1% għal c.1679T>G.

Id-dejta dwar il-frekwenza tal-erba' varjanti ta' DPYD f'popolazzjonijiet li mhumiex Kawkasi hija limitata. Fil-preżent, l-erba' varjanti ta' DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3) huma meqjusa prattikament inezistenti f'popolazzjonijiet ta' origini Afrikana (-Amerikana) jew Asjatika.

Karatterizzazzjoni tal-fenotip tad-defiċjenza ta' DPD

Għall-karatterizzazzjoni tal-fenotip tad-defiċjenza ta' DPD, hu rakkomandat li jiġu mkejla l-livelli tad-demem qabel it-terapija tas-substrat endoġenu ta' DPD uracil (U) fil-plażma.

Koncentrazzjonijiet oġhla ta' uracil qabel it-trattament huma assoċjati ma' riskju akbar ta' tossiċità. Minkejja li hemm incertezzi dwar il-limiti ta' uracil li jiddefinixxu defiċjenza totali jew parzjali ta' DPD, livell ta' uracil fid-demem ta' ≥ 16 ng/mL u < 150 ng/mL għandu jitqies bħal indikattiv ta' defiċjenza parzjali ta' DPD u assoċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità tal-fluoropyrimidine. Livell ta' uracil fid-demem ta' ≥ 150 ng/mL għandu jitqies bħala indikattiv ta' defiċjenza totali ta' DPD u assoċjat ma' riskju ta' tossiċità tal-fluoropyrimidine li jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali.

Instabilità mikrosatellitari (microsatellite instability - MSI)

Teysuno ma ġiex studjat f'pazjenti b'kanċer tal-istonku b'MSI. L-assoċjazzjoni bejn is-sensittività ta' 5-FU u MSI f'pazjenti b'kanċer fl-istonku mhix ċara u l-assoċjazzjoni bejn Teysuno u MSI fil-kanċer tal-istonku mhix magħrufa.

Intolleranza/assorbiment mhux tajjeb ta' glucose/galactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, id-defiċjenza għal Lapp lactase jew assorbiment mhux tajjeb għal glucose/galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Fluoropyrimidines orali oħrajn

Ma sarux provi kliniċi li jqabblu Teysuno ma' komposti orali oħrajn ta' 5-FU. Għalhekk, Teysuno m'għandux jintuża bħala sostitut għal prodotti orali oħra ta' 5-FU.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni f'pazjenti adulti jew pedjatriċi.

Brivudine

Ġiet deskritta interazzjoni klinikament sinifikanti bejn brivudine u fluoropyrimidines (eż. capecitabine, 5-Fluorouracil, tegafur), li tirriżulta mill-impediment ta' dihydropyrimidine dehydrogenase minn brivudine. Din l-interazzjoni, li twassal għal żieda fit-tossiċità ta' fluoropyrimidine, hija potenzjalment fatali. Għalhekk, brivudine m'għandux jingħata flimkien ma' Teysuno (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Għandu jkun hemm mill-inqas perjodu ta' stennija ta' 4 ġimgħat bejn it-tmiem tat-trattament bi brivudine u l-bidu tat-terapija b'Teysuno. It-trattament bi brivudine jista' jinbeda 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' Teysuno.

Fluoropyrimidines oħra

L-għoti fl-istess waqt ta' fluoropyrimidines oħra bħal capecitabine, 5-FU, tegafur, jew flucytosine jista' jwassal għal tossiċitajiet addittivi, u huma kontraindikati. Perjodu minimu ta' washout ta' 7 jiem huwa rakkomandat bejn l-għoti ta' Teysuno u fluoropyrimidines oħrajn. Il-perjodu ta' washout deskritt fl-SmPC ta' prodotti mediċinali ta' fluoropyrimidine oħrajn għandu jiġi segwit jekk Teysuno għandu jingħata wara li jkunu ngħataw prodotti mediċinali ta' fluoropyrimidine oħrajn.

Impedituri ta' CYP2A6

Peress li CYP2A6 hija l-enzima prinċipalment responsabbli għall-konverżjoni ta' tegafur għal 5-FU, l-għoti flimkien tal-impeditur magħruf ta' CYP2A6 u Teysuno għandu jiġi evitat peress li l-effettività ta' Teysuno tista' titnaqqas (ara sezzjoni 5.2).

Folate/folinic acid

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' folinic acid ma' Teysuno flimkien ma' cisplatin. Madanakollu, metaboliti ta' folinate/folinic acid ser jiformaw struttura ternarja b' thymidylate synthase u fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP), li potenzjalment tista' żżid iċ-ċitotossicità ta' 5-FU. Il-kawtela hija rakkomandata peress li folinic acid huwa magħruf li jharrax l-attività ta' 5-FU.

Nitroimidazoles, li jinkludi metronidazole u misonidazole

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' nitromidazoles ma' Teysuno flimkien ma' cisplatin. Madanakollu, nitromidazoles jistgħu jnaqqsu t-tneħħija ta' 5-FU u b'hekk jgħollu l-livelli ta' 5-FU fil-plażma. Il-kawtela hija rakkomandata peress li l-għoti fl-istess hin tista' tgħolli t-tossicità ta' Teysuno.

Methotrexate

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' methotrexate ma' Teysuno flimkien ma' cisplatin. Madanakollu, polyglutamated methotrexate jimpedixxi thymidylate synthase u dihydrofolate reductase, u potenzjalment iżid iċ-ċitotossicità ta' 5-FU. Il-kawtela hija rakkomandata peress li l-għoti fl-istess hin tista' tgħolli t-tossicità ta' Teysuno.

Clozapine

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' clozapine ma' Teysuno flimkien ma' cisplatin. Madanakollu, minhabba l-effetti farmakodinamiċi addittivi possibbli (majelotossicità), il-kawtela hija rakkomandata peress li l-amministrazzjoni fl-istess waqt tista' żżid ir-riskju u s-severità ta' tossicità ematoloġika ta' Teysuno.

Cimetidine

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' cimetidine ma' Teysuno flimkien ma' cisplatin. Madanakollu, l-għoti fl-istess waqt jista' jnaqqas it-tneħħija u hekk iżid il-livelli ta' 5-FU fil-plażma. Il-kawtela hija rakkomandata peress li l-għoti fl-istess hin tista' tgħolli t-tossicità ta' Teysuno.

Antikoagulant derivat mill-kumarin

L-attività ta' antikoagulant derivat minn kumarin kien mħarrax b'Teysuno. Il-kawtela hija rakkomandata peress li l-għoti fl-istess hin ta' Teysuno u terapija antikoagulanti b'kumarin tista' żżid ir-riskju ta' emorragiji (ara sezzjoni 4.4).

Phenytoin

Fluoropyrimidines jistgħu jgħollu l-koncentrazzjoni ta' phenytoin fil-plażma meta jingħata flimkien ma' phenytoin u jikkaġuna tossicità ta' phenytoin. Monitoraġġ ta' spiss tal-livelli ta' phenytoin fid-demm/plażma hu rakkomandat meta Teysuno u phenytoin jingħataw fl-istess hin. Kif indikat, id-doża ta' phenytoin għandha tiġi aġġustata skont l-SmPC ta' phenytoin. Jekk tiżviluppa tossicità ta' phenytoin, għandhom jittiehdu miżuri xierqa.

Ohrajn

Skont tagħrif li mhux kliniku, allopurinol jista' jnaqqas l-attività ta' kontra t-tumuri minhabba t-trażzin ta' fosforilazzjoni ta' 5-FU. Għalhekk, l-għoti fl-istess waqt ta' Teysuno għandu jiġi evitat.

Ikel

L-għoti ta' Teysuno ma ikla naqqas l-espożizzjoni għal oteracil u gimeracil, b'effett aktar qawwi għal oteracil milli għal gimeracil (ara sezzjoni 5.2). Għandu jittiehed mal-ilma tal-anqas siegħa qabel jew siegħa wara ikla (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni f'irġiel u nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu qed jirċievu l-kura b'dan il-prodott mediċinali.

Mizuri ta' kontraċezzjoni għandhom jittiehdu kemm minn pazjenti rġiel u dawk nisa waqt il-kura u sa 6 xhur wara l-waqfien tal-kura b'Teysuno.

Tqala

Teysuno huwa kontraindikant fit-tqala (ara sezzjoni 4.3). Kien hemm xi każijiet rapportati ta' abnormalitajiet fetali. Studji fl-animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Bhal fil-kas ta' fluoropyrimidines ohrajn, l-għoti ta' Teysuno kkaġunat mewt fl-embriju u teratoġeniċità fl-animali (ara sezzjoni 5.3). Jekk pazjenta tinqabad tqila waqt li qed tiehu Teysuno, il-kura għandha titwaqqaf u r-riskju potenzjali għat-tarbija għandu jiġi spjegat. Konsulenza ġenetika għandha tiġi kkonsiderata.

Treddigh

Teysuno huwa kontraindikant waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Mhux magħruf jekk Teysuno jew il-metaboliti tiegħu jiġix eliminati fil-halib tal-bniedem. Tagħrif farmakodinamiku/tossikologiku disponibbli fl-animali wera li Teysuno u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-halib (għal dettalji ara sezzjoni 5.3).

Riskju għat-trabi li għandhom jitwiellu/tfal ċkejknin ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt li tkun qed tingħata l-kura b'Teysuno.

Fertilità

L-ebda tagħrif mhu disponibbli dwar l-effett ta' Teysuno flimkien ma' cisplatin għal fertilità tal-bniedem. Studji mhux kliniċi wrew li Teysuno ma deherx li affettwa l-fertilità tar-raġel u tal-mara fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

Irreferi għall-SmPC ta' cisplatin għall-effetti ta' cisplatin fuq il-fertilità, tqala u treddigh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Teysuno għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li għeja, sturdament, vista mċajpra u dardir huma effetti avversi komuni ta' Teysuno meta jinġerata ma' cisplatin.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' Teysuno flimkien ma' cisplatin hu bażat prinċipalment fuq tagħrif minn studju kliniku li sar fuq 593 pazjent b'kanċer tal-istonku avvanzat li ġew kkurati b'dan il-programm ta' kura. Barra minn hekk, hemm esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'aktar minn 866,000 pazjent mill-Ażja (prinċipalment Ġappunizi).

Fost 593 pazjent ikkurat b'Teysuno flimkien ma' cisplatin, l-aktar reazzjonijiet komuni avversi severi (Grad 3 jew oghla bi frekwenza ta' mill-anqas 10%) kienu newtrogenija, anemija, u għeja.

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

It-titli li ġejjin jintużaw sabiex jiggradaw ir-reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma jistax jiġi stmat mit-tagħrif disponibbli). Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi komuni ħafna, komuni, u mhux komuni huma minn 593 pazjent ikkurat b'Teysuno flimkien ma' cisplatin fi provi kliniċi. Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi rari u rari ħafna rilevanti għas-saħħa huma minn stħarriġ ta' sar wara t-tqegħid fis-suq fuq 866,000 pazjent fl-Ażja (il-maġġoranza Ġappunizi) li ġew ikkurati b'terapija bbażata fuq Teysuno. Kull terminu huwa ppreżentat fil-kategorija l-aktar komuni tagħha biss u fi ħdan kull ragruppament ta' frekwenzi, reazzjonijiet avversi huma preżentati f'ordni fejn l-aktar serju jingħata l-ewwel.

Tabella 9: Reazzjonijiet avversi rapportati bl-aktar serji jingħataw l-ewwel f'kull grupp ta' frekwenza

Sistema tal-Klassifika tal-Organi ^a	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari / Rari hafna
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet			Sepsis newropeniku, xokk settiku sepsis, pnemmonja, batteremja, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, pajelonefrite akuta, infezzjoni tal-passaġġ awrinarju, faringite, nażofaringite, rinite, infezzjoni tas-snien, kandidijasi, herpes orali, paronikja, infafaet	Riattivazzjoni ta' epatite B
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (Inklużi ċesti u polipi)			Emorraġija ta' tumur, uġiġh tal-kanċer	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtopenja, lewkopenija, anemija, tromboċitopenija	Newtopenija bid-deni, Limfopenija,	Pancitopenija, hin ta' prothrombin imtawwal, Proporzjon Internazzjonali Normalizzat oghla, ipoprotrombinemija, hin ta' prothrombin imnaqqas, granulocitosi, lewkoċitosi, esinofilja, limfoċitosi, tnaqqis fl-ghadd ta' monoċiti, žieda fl-ghadd ta' monoċiti, tromboċitemja.	Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa
Disturbi tas-sistema immuni			Sensittività eċċessiva	
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Emorraġija adrenali	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja	Diżidrazzjoni, ipokalemija, iponatremija, ipokalcemija, ipomanesemija, ipoalbuminemija, iperkalemija	Iperglicemija, žieda fl-alkaline phosphatase fid-demem, žieda fil-lactate dehydrogenase fid-demem, ipofosfatemija, ipermanesemija, gotta, ipoproteinemisa iperglobulinemija, iperlipidemija, tehid orali mnaqqas.	
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rquad	Stat konfużjonali, irrikwitezza, disturb ta' personalità, allucinazzjoni, dipressjoni, ansjetà, tnaqqis fl-aptit sesswali, inibizzjoni sesswali	
Disturbi tas-sistema nervuża	Newropatija periferali	Sturdament, uġiġh ta' ras, diżġewsja,	Aċċident ċerebrovaskulari, infart ċerebrali, disturb ċerebrovaskulari, konvulżjoni, puplesija iskemika, sinkope, emiparesi, afasja, atassja, enċefalopatija metabolika, nuqqas ta' konoxxenja, newrite akustika, indeboliment ta' memorja, disturb fil-bilanċ, hedla, roghda, agewsja, parosmija, sensazzjoni ta' hruq, formikazzjoni	Lewkoenċefalopatija, anosmija
Disturbi fl-ghajnejn		Disturbi fil-vista, disturb fid-dmugh, disturb fl-ghajnejn, konguntivite, Disturb korneali ^b	Allerġija tal-ghajnejn, ptosi tal-kappell tal-ghajn, eritema tal-kappell tal-ghajn.	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi^a	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari / Rari hafna
Disturbi tal-widnejn u tas-sistema labirintika		Indeboliment tas-smiġ, truxija	Vertigo, kongestjoni tal-widna, skonfort tal-widna	
Disturbi fil-qalb			Falliment kardijaku, infart mijokardjali akut, effużjoni perikardjali, fibrillazzjoni atrijali, angina pektoris, fibrillazzjoni kardijaka, takikardja, palpitazzjonijiet	
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa, trombożi profonda tal-vini, pressjoni gholja.	Trombożi fl-arterja ilijaka, xokk ipovolemiku, trombożi tar-riġel/driegħ arterjali, trombożi venuża tal-ġenbejn, tromboflebite, flebite, flebite superfiċjali, pressjoni ortostatika baxxa, ematoma, iperemja, fwawar shan	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Dispnea, epistassi, sulluzzu, soġhla	Embolizmu pulmonari, emorraġija tal-passaġġ respiratorju, dispnea tal-isforz, uġiġh faringolaringeali, rinorea, eritema faringeali, rinite allergika, disfonja, soġhla produttiva, kongestjoni nażali.	Mard tal-pulmun interstizzjali
Disturbi gastrointestinali	Dardir, remettar, dijarea, stitikezza	Uġiġh ta' zaqq, stomatite, infjammazzjoni gastrointestinali, emorraġija gastrointestinali, disfaġja, skonfort abdominali, dispepsja, gass, ħalq xott	Perforazzjoni gastrointestinali, esofaġite, infezzjoni gastrointestinali, ileju, sadd gastrointestinali, axxite, edema tax-xofftejn, spażmu esofaġeali, ulċera gastrika, mard ta' rifluss gastroesofaġeali, gastrite refluss, fibrosi retroperitoneali, disturb gastrointestinali, emorraġija anali, murliti, tnixxija eċċessiva ta' riq, tifwieq, disturb tal-glandola tar-riq, kejlite, erofaġja, glossodinja, uġiġh fil-ħalq, ,snien fraġli	Pankreatite akuta, ileite terminali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Iperbilirubinemija, żieda f'alanine aminotransferase, żieda f'aspartate aminotransferase	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, żieda fil-gamma glutamyltransferase,	Falliment epatiku akut
Disturbi fil-ġilda u tat-tessut ta' taħt il-ġilda		Eritrodisettesja ta' palmer-plantar, raxx, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, sindromu ta' ġilda xotta, ħakk, alopeċja	Raxx li jqaxxar, tqaxxir tal-ġilda, eritema migratorja nekrolitika, nfafet bid-demmm, dermatite allergika, reazzjoni tal-ġilda, dermatite akneiform, eritema tendenza oġhla biex titbengħel, purpura, iperidrosi, għaraq bil-lejl, atropija tad-dwiefer, disturb fil-pigmentazzjoni, tibdil fil-kulur tal-ġilda, ipertrikossi.	Nekrolisi epidermali tossika, sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, reazzjoni ta' fotosensitività, disturb tad-dwiefer
Disturbi muskuloskeletri ċi u tat-tessut konnettiv		Uġiġh muskuloskeletriku	Spażmi muskolari, artralġja, uġiġh fil-periferiji, uġiġh fid-dahar, upiġh fl-għonq, uġiġh fl-għadam, nefha fil-ġog, skonfort fir-riġel/driegħ, ebusija tal-muskolu, dġhufija muskolari	Rabdomijolisi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Falliment tal-kliewi, żieda fil-kreatinina fid-demmm, tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, żieda fl-urea d-demmm	Nefropatija tossika, oligourja, ematurja, indeboliment renali, , pollakijurija, żieda fil-kreatinina fid-demmm, tnaqqis ta' kreatinina fid-demmm	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi ^a	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari / Rari hafna
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Disfunzjoni fl-erezzjoni, tenerezza fis-sider, uġiġh fil-beżżula tas-sider	
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja. astenja	Infjammazzjoni tar-riti mukużi, deni, tnaqqis fil-piż, edema periferali, sirdat	Falliment f'diversi organi, tnaqqis fl-istat ta' prestazzjoni, uġiġh, edema, uġiġh fis-sider, skonfort fis-sider, edema ġenerilizzata, edema fil-wiċċ, nefha lokali, edema lokalizzata, żieda fil-piż, ghatx bikri, thossok kiesaħ, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, thossok ma tiflahx	
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Kontużjoni, żball tal-medicina	
^a Reazzjonijiet avversi li jinsabu taħt Investigazzjonijiet fis-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) ġew allokatu mill-ġdid f'sistema ta' Klassifika ta' Organi marbuta mal-organu Relatat. Termini differenti preferuti ta' MedDRA li kienu kkonsidrati klinikament bħal xulxin ġew raggruppati f'terminu wiehed. ^b li jinkludi difett fl-epitilju korneali, tmermir tal-kornea, selha fil-kornea, opaċità korneali, perforazzjoni korneali, keratite, keratite puntati, keratite ulċerativa, defiċjenza ta' ċelluli steminali limbali, tnaqqis fl-akutezza tal-viżta, indeboliment fil-viżta, viżjoni mċajpra.				

Studji kliniċi oħrajn b'Teysuno flimkien ma' cisplatin

Għalkemm studji fuq Teysuno li ngħata flimkien ma' cisplatin li saru fil-Ġappun intużaw dożi u skedi ta' dożaġġ li varjaw minn dan il-programm ta' kura, il-profil ta' sigurtà minn dawn l-istudji kien simili, bit-tossiċitajiet l-aktar komuni jkunu ematoloġiċi, gastrointestinali, gheja, u anoreksja.

Esperjenza minn sorvelljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti b'kanċer tal-istonku

Il-profil ta' sigurtà ta' Teysuno fi studju ta' sorvelljanza dwar is-sigurtà wara t-tqeghid fis-suq fil-Ġappun fuq 4,177 pazjent ikkurat b'Teysuno għal kanċer tal-istonku avanzat kien ġeneralment bħal dak li deher f'dan il-programm ta' kura u fl-istudji ta' reġistrazzjoni Ġappuniża (i.e., tossiċitajiet maġġuri kienu lewkoċitopenja, anoreksja, u dardir/remettar).

Is-sigurtà ta' Teysuno f'pazjenti b'kanċer kolorettali metastatiku għal min mhuxpossibbli li jissokta bit-trattament b'fluoropyrimidine ieħor minhabba s-sindrome tal-id u s-sieq jew tossiċità kardjovaskulari.
F'sottogrupp ta' 53 pazjent b'mCRC fi hdan studju ta' koorti ta' 200 pazjent b'tumuri solidi diversi, il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti b'mCRC (92%) li żviluppaw kardjotossiċità waqt li kienu fuq kimoterapija abbażi ta' capecitabine jew 5-FU setgħu jinqalbu faċilment għal S-1 u jissoktaw it-trattament, b'karjotossiċità rikorrenti (grad 1) deher fi 8%. Każijiet avversi oħrajn waqt it-trattament b'S-1 f'dan is-sotto grupp kienu jinkludu tossiċità ematoloġika ta' grad 3-4 fi 8% b' u każijiet avversi mhux ematoloġiċi ta' grad 2-4 (newropatija 15%, infezzjoni 7%, każ tromboemboliku 6%, dijarea 4%, dardir 2%, sindrome tal-id u tas-sieq 2%) f'36%.

Fi studju retrospettiv ta' koorti ta' 47 pazjent b'kanċer kolorettali metastatiku mir-reġistru tal-kanċer kolorettali Olandiż (PLCRC) **li nqalbu għal S-1 minhabba s-sindrome tal-id u s-sieq (n=36)** jew kardjotossiċità (n=10) imqanqal minn capecitabine **kien hemm tnaqqis fis-severità ta' HFS jew fejġan komplut waqt trattament b'S-1 u l-ebda każ ta' rikorrenza ta' tossiċità kardijaka ma ġie rapportat fi kwalunkwe mill-10 pazjenti li qalbu għal S-1 minhabba każijiet kardijaċi avversi.**

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Tossiċità okulari

Termini għal tossiċitajiet okulari marbuta mal-kura ġew ikkombinati kif ġej. L-unika reazzjoni avversa ta' Grad 3 jew oghla kienet it-tnaqqis fl-akuwità viżwali.

- Disturbi fil-vista jinkludu reazzjonijiet avversi ta' vista mċajpra, diplopja, akwità, vista mnaqqsa u għama.
- Disturbi tad-dmugħ jinkludu reazzjonijiet avversi ta' zieda fid-dmugħ, għajnejn xotti u

- dakriostenosi miksuba;
- Disturbi fl-għajnejn jinkludu reazzjonijiet avversi ta' ħakk fl-għajnejn, iperemja okulari, irritazzjoni fl-għajnejn, disturbi fl-għajnejn, u sensazzjoni ta' korp barrani fl-għajnejn.

Newropatija

In-newropatija ċentrali u periferali giet rapportata f'pazjenti trattati b'Teysuno flimkien ma' cisplatin. It-terminu newropatija periferali tinkludi r-reazzjonijiet avversi rapportati li ġejjin: newropatija sensorjali periferali, paraestesija, ipoestesija, newropatija periferali, polinewropatija, newrotossicità u disestesija.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (ara sezzjoni 4.2)

Paragun ta' sigurtà fost 71 pazjent ≥ 70 sena (anzjani) u 450 pazjent < 70 sena kkurati b'Teysuno flimkien ma' cisplatin fl-istudju FLAGS wera li l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew aktar (62% vs 52%), ir-reazzjonijiet avversi serji kollha (30% vs 19%), u r-rata ta' waqfien prematur dovuta għal reazzjonijiet avversi kemm minn Teysuno u cisplatin (21% vs 12%) dehret li kienet oghla fost pazjenti ≥ 70 sena. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-espożizzjoni għal 5-FU kellha tendenza li tiżdid mal-età, imma l-medda taż-żieda kienet fi ħdan il-firxa ta' varjabilità individwali. Dawn il-bidliet mal-età kienu relatati ma' bidliet fil-funzjoni tal-kliewi kif imkejjel bi tneħħija ta' kreatinina (ara sezzjoni 5.2).

Ġeneru sesswali

Ma kien hemm ebda differenzi klinikament rilevanti fis-sigurtà ta' bejn irġiel (N=382) u nisa (N=139) fl-istudju FLAGS.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.4, u 5.2)

Il-paragun bejn 218-il pazjent b'indeboliment tal-kliewi ħafif bl-linja bażi ta' riferiment (CrCl 51 sa 80 ml/min) u 297 pazjent b'funzjoni tal-kliewi normali bl-linja bażi ta' riferiment (CrCl > 80 ml/min) ittrattat b'Teysuno flimkien ma' cisplatin fl-istudju ta' FLAGS kien jindika li ma kienx hemm differenzi klinikament sinifikanti fis-sigurtà bejn pazjenti li kellhom indeboliment ħafif tal-kliewi u pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi.

Fi studju li sar fuq pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati fuq iċ-ċikli kollha fil-koorti kollha kienu dijarea (57.6%), dardir (42.4%), remettar (36.4%), gheja (33.3%) u anemija (24.2%). F'dan l-istudju, 7 pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi kienu kkurati b'20 mg/m² Teysuno, darbtejn kuljum, filwaqt li 7 pazjenti b'indeboliment renali sever ħadu 20 mg/m² Teysuno darba kuljum. Ma ġew osservati l-ebda tossicitajiet limitattivi f'Ċiklu 1 f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' disturbi tad-demmu u s-sistema limfatika osservati fiċ-ċikli kollha f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat u sever kienu 28.6% u 44.4% rispettivament. Id-doża għal pazjent wieħed fil-koorti sever kien imnaqqas għal 13.2 mg/m² darba kuljum fil-bidu ta' Ċiklu 12 minhabba reazzjoni avversa (dijarea ta' Grad 2) f'Ċiklu 11.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji b'Teysuno waħdu jew f'kombinazzjoni ma' cisplatin f'pazjenti pedjatriċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V*](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża waħdanija ta' Teysuno li ttiehdet kienet ta' 1400 mg; dan il-pazjent żviluppa lewkopenja (Grad 3). Manifestazzjonijiet ta' doża eċċessiva akuta jinkludu dardir, remettar, dijarea, mukosite, irritazzjoni gastrointestinali, emorraġġja, dipressjoni tal-mudullun, u falliment respiratorju. Il-ġestjoni medika ta' doża eċċessiva għandha tinkludi interventi mediċi terapewtiċi u t'appoġġ li huma mmirati biex jikkoreġu l-manifesazzjonijiet kliniċi li jipprezentaw rwieħhom u li jiġu evitati komplikazzjonijiet possibbli minhabba dawn.

M'hemmx antidot disponibbli magħruf f'każ ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, antimetaboliti, Kodiċi ATC:

L01BC53. Mekkanizmu ta' azzjoni

Teysuno huwa minn fluoropyrimidine li jittiehed mill-ħalq kontra l-kanċer.. Huwa kombinazzjoni ta' tliet sustanzi attivi f'doża fissa, tegafur, li wara li jiġi assorbit jiġi konvertit fis-sustanza ta' kontra l-kanċer 5-FU; gimeracil, impeditur ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) li jipprevjeni d-degradazzjoni ta' 5-FU mill-ġisem; u, oteracil, impeditur ta' orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) li jnaqqas l-attività ta' 5-FU f'mukosa gastrointestinali normali. Il-kombinazzjoni ta' tegafur, gimeracil, u oteracil giet stabbilita f'1:0.4:1 bħala l-aħjar proporzjon molari sabiex tinżamm l-espożizzjoni ta' 5-FU u b'hekk tiġi sostnuta l-attività ta' kontra t-tumuri waqt li titnaqqas it-tossicità marbuta ma' 5-FU waħdu.

Tegafur huwa prodrug ta' 5-FU b'bijodisponibilità orali tajba. Wara t-tehid mill-ħalq, tegafur jiġi gradwalment konvertit għal 5-FU --*in vivo*, prinċipalment permezz tal-attività tal-enzima CYP2A6 fil-fwied. 5-FU jiġi metabolizzat permezz tal-enzima tal-fwied DPD. 5-FU jiġi attivat fi ħdan ċelluli permezz ta' fosforilazzjoni għall-metabolit attiv tiegħu, 5-fluoro-deoxyuridine-monophosphate (FdUMP). FdUMP u l-folate ridott huma marbuta ma' thymidylate synthase li jwassal għal kumpless ternarju li jimpedixxi s-sintesi ta' DNA. Barra minn hekk, 5-fluorouridine-triphosphate (FUTP) huwa inkorporat f'RNA u jikkaġuna sfrattu fil-funzjonijiet ta' RNA.

Gimeracil jimpedixxi l-metabolizmu ta' 5-FU billi jimpedixxi b'mod riversibbli u silettiv DPD, l-enzima metabolika prinċipali għal 5-FU, sabiex konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma ta' 5-FU jinkisbu wara doża aktar baxxa ta' tegafur.

Wara tehid orali, oteracil infirex f'konċentrazzjonijiet għoljin fit-tessuti tal-passaġġ gastrointestinali filwaqt li konċentrazzjonijiet konsiderevolment aktar baxxi dehru fid-demem u t-tessut tat-tumur fi studji fuq l-animali.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studju b'doża dejjem tikber li qabbel it-tollerabilità ta' 5-FU f'Teysuno u tegafur + gimeracil (mingħajr oteracil), il-livell tad-doża ta' 25 mg/m² ma setax jintlaħaq fin-nuqqas ta' oteracil minhabba t-tossicitàjiet li bdew jillimitaw id-doża (dijarea ta' Grad 3 f'2 pazkenti, u arrest kardjorespiratorju f'pazjent wiehed) fil-parti tal-istudju ta' tegafur+gimeracil. Il-profil farmakokinetiku ta' 5-FU kien simili fil-preżenza u l-assenza ta' oteracil.

Il-konċentrazzjoni massima medja ta' 5-FU fil-plażma (Il-valuri ta' C_{max}) u l-erja taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni-ħin (AUC) kienu madwar 3 darbiet oġhla wara t-tehid ta' Teysuno meta mqabbel

mat-tehid ta' tegafur wahdu, minkejja doża 16-il darba aktar baxxa ta' Teysuno (50 mg ta' tegafur) meta mqabbla ma' tegafur wahdu (800 mg), u huma attribwiti għall-impediment ta' DPD b'gimeracil. Il-koncentrazzjoni massima ta' uracil fil-plażma kienet osservata wara 4 sigħat, bil-livell jiġi lura għal-livelli bażi ta' riferiment wara madwar 48 siegħa wara li tingħata d-doża, li jindika r-riversibilità tal-impediment ta' DPD b'gimeracil.

Studju dwar l-effett ta' Teysuno fuq ripolarizzazzjoni kardijaka li saret f'pazjenti b'kanċer avanzat issodisfat it-tifsira għal studju negattiv skont il-linji gwida tal-Konferenza Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni (ICH). L-ebda relazzjoni konsistenti ma dehret bejn il-valuri assoluti tal-intervall ta' QTcF u l-bidla mill-valuri tal-linja bażi ta' riferiment u l-koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' komponenti ta' Teysuno.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju ta' Fazi I stabilixxa l-programm ta' kura attwali billi evalwa koorti ta' Teysuno u cisplatin ta' 30 mg/m² u 60 mg/m² (restrizzjonijiet ta' doża minhabba tossicitajiet [DLTs] li deheru kienu għeja, u dijarra u dižidrazzjoni); 25 mg/m² u 60 mg/m²; u 25 mg/m² u 75 mg/m². Minkejja n-nuqqas ta' DLTs fl-aħħar koorti, id-doża ta' cisplatin ma gietx elevata lil hinn minn 75 mg/m².

Fl-istudju ta' Fazi III ta' FLAGS ma deherx li kien hemm relazzjoni bejn l-AUC ta' 5-FU (driegħ ta' Teysuno/cisplatin) u l-koncentrazzjoni ta' 5-FU (driegħ ta' 5-FU/cisplatin) matul Ċiklu 1 u riżultati ta' effikaċja ta' sopravivenza globali (overall survival (OS)) jew sopravivenza mingħajr progressjoni (progression-free survival (PFS)).

Sar studju ta' Fazi I biex jevalwa l-farmakokinetiċi tal-komponenti ta' Teysuno u l-metaboliti tiegħu f'pazjenti bil-kanċer u b'funzjoni indebolita tal-kliwi mqabbla ma' daww b'funzjoni tal-kliwi normali. F'dan l-istudju, attività kontra t-tumuri kienet imkejla skont ir-rispons globali għat-tumur. Il-magġoranza (70.4%) ta' pazjenti kellhom Mard Stabbli bħala l-aħjar rispons (skont l-analiżi tal-Investigatur bl-użu ta' parametri RECIST) u 29.6% tal-pazjenti kellhom Mard Progressiv bħala l-aħjar rispons globali. Ma giet osservata l-ebda doża limitattiva għal tossiċità fl-ewwel ċiklu ta' trattament.

Kanċer tal-istonku avanzat:

Tagħrif minn studju kliniku ta' Fazi III, li kien multiċentrali, multinazzjonali (li jeskludi l-Ażja), każwali, bil-kontrolli, randomised u open-label (FLAGS) issostni l-użu ta' Teysuno flimkien ma' cisplatin għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-istonku avanzat. F'dan l-istudju, 521 pazjent kienu magħżula b'mod każwali għal kura b'Teysuno (25 g/m² li jittiehed mill-ħalq darbtejn kuljum għal 21 jum segwit b'perijodu ta' serħan ta' 7 ijiem) u cisplatin (75 mg/m² infużjoni ġol-vina darba kull 4 ġimgħat); u 508 pazjenti ġew magħżula b'mod każwali għal kura b'5-FU (1000 mg/m²/24 siegħa bħala infużjoni ġol-vina kontinwa minn f'jum 1 sa 5 ripetut kull 4 ġimgħat) u cisplatin (100 mg/m² bħala infużjoni ġol-vina f'jum 1 ripetuta kull 4 ġimgħat). Il-karatteristiċi tal-pazjenti huma mogħtija f'Tabella 10.

Tabella 10: Id-demografija u l-karatteristiċi tal-linja bażi ta' riferiment ta' pazjenti fl-istudju ta' FLAGS

	Teysuno + Cisplatin 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + Cisplatin 100 mg/m ² (N=508)
Generu Sesswali, n (%)		
Raġel	382 (73)	347 (68)
Mara	139 (27)	161 (32)
Età, snin		
Medjan (Firxa)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Razza, n (%)		
Bojod		
Amerikan Iswed jew Afrikan	447 (86)	438 (86)
Ażjatiċu	5 (1.0)	7 (1.4)
Amerikan Indjan jew ta' Oriġini mill-Alaska	4 (0.8)	4 (0.8)
Oħrajn	4 (0.8)	6 (1.2)
Oħrajn	61 (12)	53 (10)
Stat ta' Prestazzjoni ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Post tal-ewwel ġerħa, n (%)		
Stonku		
Fejn jingħaqad l-istonku mal-esofagu	438 (84)	417 (82)
It-tnejn	82 (16)	88 (17)
It-tnejn	1 (0.2)	3 (0.6)
Mard metastatiku, n (%)		
≥2 siti metastatiċi	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Għall-ewwel punt aħhari ta' riferiment għal sopravivenza globali, Teysuno f'kombinazzjoni ma' cisplatin ma kienx inferjuri għal 5-FU f'kombinazzjoni ma' cisplatin (ara Tabella 11). Fiz-żmien tal-analiżi primarja, il-follow-up medjan għal sopravivenza globali fis-sett tal-analiżi shiħa kien ta' 18.3 xahar.

Tabella 11: Sopravivenza globali u sopravivenza mingħajr progressjoni fi FLAGS

Punt ta' Riferiment Aħhari Popolazzjoni	Teysuno + Cisplatin		5-FU + Cisplatin		Proporzjon ta' Hsara [95% CI]
	N	Medjan [95% CI], xhur	N	Medjan [95% CI], xhur	
Sopravivenza Globali					
Maħsuba għal Kura	527	8.5 [7.9, 9.3]	526	7.9 [7.2, 8.5]	0.94 [0.82, 1.07]
Sett ta' analiżi shiħa	521	8.6 [7.9, 9.5]	508	7.9 [7.2, 8.5]	0.92 [0.80, 1.05]
Sopravivenza mingħajr Progressjonil					
Sett ta' analiżi shiħa	521	4.8 [4.0, 5.5]	508	5.5 [4.4, 5.8]	0.99 [0.86, 1.14]

CI = Confidence interval –Intervall ta' kunfidenza; Sett ta' analiżi shiħa = Kull pazjent ikkurat u magħżul b'mod każwali analizzat kif allokat (popolazzjoni ta' analiżi prinċipali)

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudju b'Teysuno f'wieħed jew aktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'adenokarċinoma gastrika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

Kanċer kolorettali metastatiku wara bidla għal Teysuno meta ma kienx aktar possibbli li jibqa' jingħata trattament bi fluoropyrimidine minhabba s-sindrome tal-id u tas-sieq jew tossiċità kardjovaskulari.

Fi hdan studju ta' koorti Ewropew ta' 200 pazjent li nqalbu minn terapija abbażi taż 5-FU jew capecitabine minhabba kardjotossiċità biex jissoktaw b'terapija abbażi ta' Teysuno, hemm sottogruppi ta' pazjenti b'kanċer kolorettali metastatiku (n=53). F'dan is-sottogrupp ta' mCRC, il-maġġoranza ta' pazjenti (92%) irnexxielhom jaqilbu b'mod sikur għal Teysuno u jibqgħu bit-trattament irrispettivament mill-kombinazzjonijiet ta' trattament b'kardjotossiċità rikorrenti murija fi 8% (kollha ta' grad 1). B'din il-bidla, 100% tal-pazjenti setgħu jtemmu l-kimoterapija ppjanata tagħhom. Barra minn hekk, għal

pazjenti b'CRC b'mard metastatiku, is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 26 xahar (95% CI 22-31) b'rata ta' sopravivenza fuq 5 snin ta' 12%.

Fi studju retrospettiv ta' koorti ta' 47 pazjent b'kanċer koloretali metastatiku mir-regjistru tal-kanċer koloretali Olandiż (PLCRC) bidla għal S-1 minhabba s-sindrome tal-id u s-sieq (n=36) jew kardjotossicità (n=10) imqanqla minn capecitabine, il-ħin medjan mill-bidu tat-trattament b'capecitabine sal-ewwel progressjoni tal-marda dokumentata wara l-bidu tat-trattament b'S-1 kien ta' 414-il jum (95% ta' intervall ta' kunfidenza 332-568 jum).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi (PK) b'doża waħda u multipla ta' Teysuno f'kombinazzjoni ma' cisplatin kienu evalwati fi tliet studji. Saru tmintax-il studju farmakokinetiku addizzjonali bl-użu tal-programm ta' kura rilevanti bħala monoterapija. L-istudji kollha saru fuq pazjenti bil-kanċer.

Assorbiment

Wara t-tehid ta' doża waħda ta' 50 mg Teysuno (mfisser bħala kontenut ta' tegafur) fil-bniedem (madwar 30 mg/m² skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' bejn 1.56 sa 2.10 m² għal pazjent tipiku; N=14), It-T_{max} medjan għal komponenti ta' Teysuno tegafur, gimeracil, u oteracil kienu ta' 0.5, 1.0, u 2.0 sigħat, rispettivament, u l-medja ± id-devjazzjoni standard (SD) AUC_{0-inf} u C_{max} kienu ta' 14595 ± 4340 ng.hr/ml u 1762 ± 279 ng/ml għal tegafur, 1884 ± 640 ng.hr/ml u 452 ± 102 ng/ml għal gimeracil, 556 ± 281 ng.hr/ml u 112 ± 52 ng/ml għal oteracil. It-T_{max} medjan għal 5-FU kien ta' 2.0 sigħat u l-AUC_{0-inf} medjan u C_{max} kien ta' 842 ± 252 ng.hr/ml u 174 ± 58 ng/ml. Livelli ta' tegafur, gimeracil, oteracil u 5-FU setgħu jiġu kkalkulati matul l-10 sigħat wara li nġhatat id-doża. Wara l-ġhoti ta' doži ta' 30 mg/m², kundizzjonijiet ta' stat fess jintlaħqu għal tegafur, gimeracil, u oteracil sa Jum 8.

Wara t-tehid ta' doża multipla (30 mg/m², imfisser bħala kontenut ta' tegafur, darbtejn kuljum għal 14-il jum; N=10), it-T_{max} medjan ta' tegafur, gimeracil, u oteracil kienu ta' 0.8, 1.0, u 2.0 sigħat, rispettivament, u l-medja korrispondenti ± SD AUC_(0-12h) u C_{max} kienu 19967 ± 6027 ng.hr/ml u 2970 ± 852 ng/ml għal tegafur, 1483 ± 527 ng.hr/ml u 305 ± 116 ng/ml għal gimeracil, u 692 ± 529 ng.hr/ml u 122 ± 82 ng/ml għal oteracil. It-T_{max} medjan għal 5-FU kien ta' 2.0 sigħat u l-AUC_(0-12h) medjan u C_{max} kien ta' 870 ± 405 ng.hr/ml u 165 ± 62 ng/ml, rispettivament.

It-tehid ta' Teysuno fuq l-ikel irriżulta fi tnaqqis fl-AUC_{0-inf} għal oteracil ta' madwar 71% u ta' gimeracil ta' madwar 25% mata mqabbel mat-tehid marbut mas-sawm. L-ġhoti fl-istess waqt ta' impeditur ta' proton pump (PPI) naqqas l-effett tal-ikel fuq il-profil farmakokinetiku ta' oteracil, imma mhux b'marġni suffiċjenti li l-ikel iħalli effett negattiv. Kien hemm tnaqqis ta' 15% fl-AUC_{0-inf} għal 5-FU taht kundizzjonijiet ta' meta ttiehed l-ikel kontra sajmin, bl-espożizzjoni għal tegafur ma tinbidilx minhabba l-ikel (b'hekk tintwera l-assenza ta' effett ta' ikel).

L-AUC medju_{0-inf} u C_{max} għal 5-FU kienu madwar 3 darbiet aktar wara l-ġhoti ta' Teysuno (50 mg imfisser bħala kontenut ta' tegafur) milli t-tehid ta' tegafur waħdu (800 mg), waqt il-valuri ta' AUC_{0-inf} u C_{max} għall-metabolit tal-5-FU αfluoro-β-alanine (FBAL) kien ta' madwar 15- sa 22 darba inqas wara t-tehid ta' Teysuno milli għat-tehid ta' tegafur.

Il-komponent oteracil ta' Teysuno ma affettwax il-profil farmakokinetiċi ta' 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL, jew uracil. Il-komponent ta' gimeracil ma affettwax il-profil farmakokinetiku ta' tegafur.

Distribuzzjoni

Oteracil, gimeracil, 5-FU, u tegafur kienu 8.4%, 32.2%, 18.4%, u 52.3% marbuta ma' proteini, rispettivament. Ir-rabta ma' proteini fis-serum tal-bniedem ma kienx jiddependi fuq il-koncentrazzjoni fuq il-medda ta' bejn 0.1 sa 1.0 µg/ml għal oteracil, gimeracil, u 5-FU u 1.2 sa 11.8 µg/ml għal tegafur.

Mhemmx tagħrif kliniku fuq id-distribuzzjoni ta' komponenti radjutikkettati ta' Teysuno. Għalkemm *data* dwar l-ġhoti fil-vina ta' Teysuno fil-bniedem mhux disponibbli, il-volum ta' distribuzzjoni jista'

jiġi stmat bejn wieħed u ieħor mill-volum apparenti ta' distribuzzjoni u t-tagħrif dwar eliminazzjoni awrinarja bħala 16 l/m², 17 l/m², u 23 l/m² għal tegafur, gimeracil u oteracil, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Il-passaġġ metaboliku ewlieni għal tegafur isir bil-konverżjoni ta' 5-FU permezz ta' CYP2A6 fil-fwied, filwaqt li gimeracil kien stabbli fl-omoġenat tal-fwied tal-bniedem (frazzjoni S9) b' adenosine 3'-phosphate 5-phosphosulphate lithium salt (PAPS; ko-fattur għal sulfotransferase) jew nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). Skont studji fuq riżultati *in vitro*, parti minn oteracil huwa degradat b'mod mhux enzimatiċu għal 5-azauracil (5-AZU) bi fluwidu tal-istonku, u huwa mbagħad ikkonvertit għal cyanuric acid (CA) fil-passaġġ diġestiv. 5-AZU u CA ma jimpedixxux l-attività enzimatika ta' OPRT. Huwa biss ammont żgħir ta' oteracil li jiġi metabolizzat fil-fwied minhabba l-permeabilità baxxa tiegħu.

L-evalwazzjoni *in vitro* permezz ta' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem indikat li la tegafur, gimeracil lanqas oteracil ma wrew effetti impeditorji rilevanti fuq l-attivitajiet enzimatiċi tal-isoformi ta' cytochrome P450 ittestjati (i.e., CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 u CYP3A4).

Evalwazzjoni *in vitro* permezz ta' razez primarji ta' epatoċiti umani indikaw li tegafur (0.7-70 μM), gimeracil (0.2-25 μM) u oteracil (0.04-4 μM) f'it li xejn kellhom effett jew xejn affattu fuq l-attivitajiet metabolici fuq CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4/5.

Permezz ta' konċentrazzjonijiet ta' uracil fil-plażma sabiex tiġi assessjata l-attività ta' DPD fi studji kliniċi, l-ebda bidliet notevoli f'konċentrazzjonijiet ta' uracil fil-plażma ma ġew osservati wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 800 mg ta' tegafur filwaqt li konċentrazzjonijiet ta' uracil fil-plażma żdiedu b'mod notevoli wara doża waħda ta' 50 mg ta' Teysuno (li jirrifletti impediment ta' DPD b'gimeracil). Wara l-ghoti ta' doża waħda (50 mg) u doża multipla (30 mg/m² darbtejn kuljum) l-ghoti ta' Teysuno fil-bniedem, konċentrazzjonijiet massimi ta' uracil li jirrifletti l-impediment ta' DPD kienu osservati madwar 4 sigħat wara d-doża. Impediment simili deher wara li nġhatat doża waħda u multipla. Il-konċentrazzjoni ta' uracil fil-plażma kienet ġiet lura fil-livelli bażi ta' riferiment wara 48 siegħa wara li tingħata d-doża, li jindika r-riversibilità tal-impediment ta' DPD b'gimeracil.

Eliminazzjoni

Fil-bniedem, ġie osservat li l-half-life apparenti ta' eliminazzjoni terminali ($T_{1/2}$) ta' 5-FU wara li nġhata Teysuno (li fih tegafur, prodrug ta' 5-FU) kien itwal (madwar 1.6 - 1.9 sigħat) minn dak rapportat qabel wara l-ghoti ġol-vina ta' 5-FU (10 sa 20 minuta). Wara doża waħda ta' Teysuno, valuri ta' $T_{1/2}$ kienu jvarjaw minn 6.7 sa 11.3 sigħat għal tegafur, minn 3.1 sa 4.1 sigħat għal gimeracil, u minn 1.8 sa 9.5 sigħat għal oteracil.

Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' Teysuno, madwar 3.8% sa 4.2% ta' tegafur li nġhata, 65% sa 72% ta' gimeracil li nġhata, u 3.5% sa 3.9% ta' oteracil li nġhata kien eliminat mingħajr ma nbidlu fl-awrina. Fost il-metaboliti, 9.5% sa 9.7% tat-tegafur li nġhata kien eliminat fl-awrina bħala 5-FU u madwar 70% sa 77% bħala FBAL, li jgħodd għal madwar 83% sa 91% tad-doża ta' Teysuno li nġhatat (tegafurtotali + 5-FU + FBAL). Ma kien hemm ebda effett minħabba gimeracil fuq it-tneħħija mill-kliewi ta' tegafur, FBAL, u 5-FU wara li nġhata Teysuno meta mqabbel mat-tneħħija tagħhom wara li nġhata tegafur waħdu. -

Linejarità/Nuqqas ta' linejarità

Fi studju Ġappuniż ta' Fazi I li utilizza 5 gruppi ta' dożagġ b'doži li jvarjaw minn 25 sa 200 mg/korp, kien hemm żieda proporzjonali għad-doża fl-espożizzjoni għal tegafur, gimeracil u oteracil. Madanakollu, iż-żieda fl-espożizzjoni għal 5-FU kellha tendenza li tkun oġġla mill-proporzjon għad-doża li qed tiżdid ta' tegafur.

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-komponenti u l-metaboliti ta' Teysuno assessjat l-influenza ta' fatturi diversi, li jinkludu l-ġeneru sesswali, età, ikel, etnicità (Kawkasi vs Ażjatiċi), funzjoni tal-kliewi, u funzjoni tal-fwied fi 315-il pazjent. Il-funzjoni tal-kliewi, kif murija bit-tneħħija ta' kreatinina, kien il-fattur prinċipali li influwenza l-espożizzjoni għal gimeracil u l-espożizzjoni għal 5-FU. Meta l-funzjoni tal-kliewi naqas, kien hemm żieda fl-espożizzjoni ta' 5-FU fi stadju fiss. Din l-analiżi wriet ukoll ix-xejra f'bidliet fil-farmakokinetiċi ta' Teysuno b'żieda fl-età tkun relatata ma' bidla fil-funzjoni tal-kliewi mkejla bi tneħħija ta' kreatinina.

Indeboliment tal-kliewi

Fi studju ta' Fazi I ta' monoterapija ta' Teysuno li s'tharreġ il-farmakokinetiċi ta' komponenti u metaboliti f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali u indeboliti, pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (CrCl 51 sa 80 ml/min) li qed jirċievu l-istess doża ta' monoterapija ta' 30 mg/m² darbtejn kuljum

(id-doża massima ttolerata għal monoterapija) bħal pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (CrCl >80 ml/min) kellhom żieda fil-medja ta' 5-FU AUC_{0-inf} imqabbel ma' ta' pazjenti normali. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (CrCl 30 sa 50 ml/min) li ħadu doża mnaqqsa ta' 20 mg/m² darbtejn kuljum ma wrew ebda żieda sinifikanti fil-medja ta' 5-FU AUC_{0-inf} meta mqabbel mal-grupp normali. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' 5-FU f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi f'dan l-istudju flimkien mar-riżultati ta' stimolazzjoni fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni jissuġerixxu li d-doża ta' Teysuno ta' 25 mg/m² darbtejn kuljum f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jistgħu jiksbu konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' 5-FU simili għal dawk miksuba f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali li qed jieħdu 30 mg/m² darbtejn kuljum bħala monoterapija u wkoll dawk b'indeboliment tal-kliewi moderat li qed jieħdu 20 mg/m² darbtejn kuljum.

Wara doża mnaqqsa ta' 20 mg/m² Teysuno mogħtija darba kuljum lill-pazjenti fil-grupp b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCl < 30 ml/min), il-valuri tal- AUC_{0-inf} ta' doża waħda tal- AUC_{0-t} ta' doża multipla għal 5-FU kienu madwar darbtejn oghla fil-grupp b'indeboliment tal-kliewi sever meta mqabbel ma' dak osservat fil-grupp tal-funzjoni normali tal-kliewi li kienu qed jirċievu 30 mg/m² darbtejn kuljum. Għalhekk, l-espożizzjoni ta' kuljum għal 5-FU mistennija tkun komparabbli f'dawn il-gruppi, peress li l-espożizzjoni ta' kuljum f'pazjenti fil-grupp ta' indeboliment tal-kliewi severa hi bażata fuq l-għoti ta' Teysuno darba kuljum, filwaqt li l-espożizzjoni għal 5-FU f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi hi bażata fuq l-għoti ta' Teysuno darbtejn kuljum. Madanakollu, għandu jiġi nnotat li l-espożizzjoni għal 5-FU tista' tkun varjabbli u tkun oghla b'mod mhux mistenni f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi severa minhabba l-impatt ta' varjazzjonijiet fil-funzjoni tal-kliewi f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment fil-fwied

Ma kienx hemm differenzi sinifikanti fl-AUC ta' 5-FU, tegafur, gimeracil, jew oteracil wara jew l-għoti ta' doża waħda jew multipla ta' Teysuno 30 mg/m² darbtejn kuljum f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever meta mqabbel ma' dawk b'funzjoni tal-fwied normali. Wara t-teħid ta' doża waħda, kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti fl-5-FU u gimeracil C_{max} għall-grupp b'indeboliment tal-fwied sever meta mqabbel mal-grupp normali, imma din id-differenza ma kienet osservata wara l-għoti ta' doża multipla.

Differenzi etniċi

Studju ta' Fażi I sħarreg il-farmakokinetiċi ta' monoterapija ta' Teysuno f'pazjenti Ażjatiċi (Ĉiniżi/Malażġani) u Kawkasi (US). Konsistenti mal-inqas attività ta' CYP2A6 inqas baxxa f'pazjenti Ażjatiċi, l-AUC ta' tegafur₀₋₁₂ kien oghla u $T_{1/2}$ kien itwal fil-grupp Ażjatiku meta mqabbel mal-grupp Kawkasi. Il-valuri ta' gimeracil u l-AUC ta' uracil₀₋₁₂ kienu komparabbli bejn iż-żewġ grupp, li jissuġerixxu li l-impediment ta' DPD kien simili għall-gruppi Ażjatiċi u Kawkasi. L-espożizzjoni għal 5-FU ma kienx statistikament sinifikanti differenti bejn iż-żewġ grupp. L-AUC₀₋₁₂ ta' Oteracil fil-grupp Ażjatiku kienet madwar nofs dik fil-grupp tal-Kawkasi, madanakollu, din id-differenza ma kienet statistikament sinifikanti minhabba l-varjabilità individuali kbira tagħha.

Studji f'pazjenti Ġappuniżi ssuġġerew effett ta' polimorfizmu ta' CYP2A6*4 fuq il-farmakokinetiċi ta' Teysuno. Għalkemm varjanti ta' CYP2A6 huma assoċjati ma' varjabilità farmakokinetika ta' tegafur, l-AUC ta' gimeracil, li hu affettwat b'funzjoni tal-kliewi, huwa d-determinant ewlieni fil-varjabilità farmakokinetika ta' 5-FU. Fl-istudju ta' Fażi III (FLAGS), l-AUC ta' tegafur kien sinifikament oghla f'pazjenti bl-allele CYP2A6*4, madanakollu, ebda differenza sinifikanti ma nstabet għal AUC ta' 5-FU u għall-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi. Għalhekk, id-differenzi fil-polimorfizmu ta' CYP2A6 bejn popolazzjonijiet Ażjatiċi u tal-Punent ma jidhrux li huma d-deterent ewlieni fil-MTD bejn popolazzjonijiet. Madanakollu, tagħrif ristrett disponibbli dwar il-ġenotip ta' CYP2A6*4/*4 f'pazjenti Ġappuniżi kkurati b'Teysuno jissuġġerixxu livelli sinifikament imnaqqsa ta' 5-FU f'din is-sottopopolazzjoni. Ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal din is-sottopopolazzjoni ma tista' tingħata. Dan l-allel ta' CYP2A6*4 mhux komuni fil-popolazzjoni Kawkasi.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi b'Teysuno f'pazjenti pedjatriċi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Doži ripetuti dwar it-tossicità fil-firien, il-klieb u x-xadini kkaġunaw bidliet li huma tipikament assoċjati mal-ġhoti ta' prodott mediċinali ta' kontra l-kanċer li jwassal għal effetti ċitotossiċi fuq popolazzjonijiet ta' ċelluli li jkondividu malajr, bħal anemija, tnaqqis fil-funzjoni immuni u tas-sistema diġestiva, tħarbit ta' spermatogenesi, u atropija fl-organi ta' riproduzzjoni tar-raġel u tal-mara.

Il-kura b'Teysuno iproduċiet effetti diversi fuq il-ġilda fil-firien (keratosi ta' sieq u d-denb) u l-klieb (qxur fil-ġilda u tekil). Barra minn hekk, l-iperpigmentazzjoni fil-ġilda u l-għajnejn u l-opacità korneali fil-klieb u kataratti fil-firien kienu osservati wara doża ripetuta. Dawn il-bidliet kienu riversibbli.

Teysuno ma jidherx li jaffettwa l-fertilità tar-raġel u tal-mara fil-firien; madanakollu, it-tehid fiż-żmien ta' wara l-konċepiment irriżulta f'abnormalitajiet esterni, vixxerali u skelettriċi fil-firien u l-fniek. Għalhekk, hemm riskju għoli ta' tossicità tal-iżvilupp f'doži kliniċi, prinċipalment dovuti għal tegafur (5-FU) u għal oteracil fuq firxa inqas.

Teysuno ma kienx karċinoġeniku la fil-far u lanqas fil-ġurdien. Teysuno ma nstabx li hu mutaġeniku meta ġie ttestjat *in vitro* fl-assaġġ ta' Ames. Teysuno kien klastoġeniku *in vitro* permezz taċ-ċelluli pulmonari tal-ħemster Ċiniż u kien klastoġeniku b'mod ħafif *in vivo* fil-mudullun tal-ġurdien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsuli

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Il-qoxra tal-kapsula

Gelatin

Red iron oxide (E172)

Titanium dioxide (E171)

Sodium lauryl sulphate

Talc

Linka

Red iron oxide (E172)

Yellow iron oxide (E172)

Indigo carmine (E132)

Xema' ta' Carnauba

Bleached shellac

Glyceryl monooleate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji opaki ta' PCTFE/PVC/Al li fihom 14-il kapsula kull waħda. Kull pakkett fih 42 kapsula jew 84 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġjar ieħor

L-idejn għandhom jinħaslu sew wara li tkun missejt il-kapsuli.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
'In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Mar 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Novembru 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOT

L-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
In-Netherlands

Millmount Healthcare Limited
Block7, City North
Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.>

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teysuno 15 mg/4.35 mg/11.8 mg kapsuli ibsin
tegafur/gimeracil/oteracil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula ibsa fiha 15 mg tegafur, 4.35 mg gimeracil and 11.8 mg oteracil (bħala melh).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose.

Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

42 kapsula

84 kapsula

126 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Nordic Group B.V., Siriusdreef 41, 2132 WT Hoofddorp, In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Teysuno 15 mg/4.35 mg/11.8 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

< PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQIL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Teysuno 15 mg/4.35 mg/11.8 mg kapsuli
tegafur/gimeracil/oteracil

2. L-ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Nordic Group B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teysuno 20 mg/5.38 mg/15.8 mg kapsuli ibsin
tegafur/gimeracil/oteracil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kapsula ibsa fiha 20 mg tegafur, 5.8 mg gimeracil and 15.8 mg oteracil (bhala melh).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose.

Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

42 kapsula

84 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Nordic Group B.V., Siriusdreef 41 , 2132 WT Hoofddorp, In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Teysuno 20 mg/5.8 mg/15.8 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

< PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQIL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Teysuno 20 mg/5.8 mg/15.8 mg kapsuli
tegafur/gimeracil/oteracil

2. L-ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Nordic Group B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Teysuno 15 mg/4.35 mg/11.8 mg kapsuli ibsin
tegafur/gimeracil/oteracil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarji kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Teysuno u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Teysuno
3. Kif għandek tiehu Teysuno
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Teysuno
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Teysuno u għal xiex jintuża

Teysuno fih is-sustanzi attivi tegafur, gimeracil u oteracil.

Teysuno jappartjeni għall-kategorija ta' mediċini magħrufa bħala “sustanzi antineoplastiċi” li jwaqqfu l-iżvilupp ta' ċelluli tal-kanċer.

Teysuno jingħata b'riċetta minn tobbja lill-adulti għal

- It-trattament ta' kanċer tal-istonku (gastriku) u jingħata ma' cisplatin, li huwa mediċina oħra li taġixxi kontra l-kanċer.
- It-trattament tal-kanċer tal-musrana l-kbira u r-rektum li jkun infirex (metastasizza) u meta mhux possibbli li jibqa' jingħata fluoropyrimidine ieħor (trattamenti kontra l-kanċer mill-istess grupp ta' mediċini bħal Teysuno) minhabba l-effetti sekondarji fuq il-ġilda tal-idejn u s-saqajn (sindrome tal-id u tas-sieq) jew fuq il-qalb. F'dawn il-pazjenti, Teysuno jintuża waħdu jew flimkien ma' mediċini ta' kontra l-kanċer oħrajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Teysuno

Tihux Teysuno:

- jekk inti allerġiku għal tegafur, gimeracil, oteracil jew xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- qed tiehu mediċina fluoropyrimidine oħra ta' kontra l-kanċer bħal fluorouracil u capecitabine, jew kellek reazzjonijiet severi jew mhux mistennija bi fluoropyrimidines
- taf li m'għandek l-ebda attività tal-enzima hydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (**defiċjenza totali** ta' DPD)
- inti tqila jew qed tredda'
- jekk kellek disturbi tad-demm severi
- jekk għandek mard tal-kliewi li jeħtieġ id-dijalisi
- jekk qed tiġi ttrattat issa jew kont ittrattat fl-aħħar 4 ġimgħat bi brivudine bħala parti minn terapija għal herpes zoster (ġidri r-riħ jew ħruq ta' Sant'Antnin).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Teysuno

- disturbi tad-demem
- mard tal-kliewi
- problemi bl-istonku u/jew l-imsaren bħal uġiġħ, dijarea, remettar u dižidrazzjoni
- disturbi fl-għajnejn, bħal “għajnejn xott” jew žieda fid-dmugħ
- infezzjoni tal-fwied bil-virus tal-epatite B attwali jew li kellek, peress li t-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib
- jekk taf li għandek defiċjenza parzjali fl-attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)
- jekk għandek membru tal-familja b' defiċjenza parzjali jew totali tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

Defiċjenza ta' DPD: Id-defiċjenza ta' DPD hija kundizzjoni ġenetika li normalment ma tkunx assoċjata ma' problemi tas-saħħa hlief jekk tieħu ċerti mediċini. Jekk għandek defiċjenza ta' DPD u tieħu Teysuno, ikollok riskju akbar ta' effetti sekondarji severi (imniżżla taħt sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli). Hu rrakkomandat li tiġi ttestjat għal defiċjenza ta' DPD qabel tibda t-trattament. Jekk m'għandek l-ebda attività tal-enzima, m'għandekx tieħu Teysuno. Jekk għandek attività tal-enzima mnaqqsa (defiċjenza parzjali) it-tabib tiegħek jista' jagħmillek riċetta għal doża aktar baxxa. Jekk ikollok riżultati negattivi għat-test tad-defiċjenza ta' DPD, xorta jista' jkun hemm effetti sekondarji li huma severi u ta' theddida għall-hajja.

Tfal u adolexxenti

Teysuno mhux rakkomandat għal tfal li għadhom m'għalqux it-18-il sena

Mediċini oħra u Teysuno

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra.

M'għandekx tieħu brivudine (mediċina antivirali għat-trattament tal-hruq ta' Sant'Antnin jew tal-ġidri r-riħ) fl-istess waqt ma' trattament b'Teysuno (inkluż waqt kwalunkwe perjodu ta' mistrieħ, meta ma tkunx qed tieħu kapsuli ta' Teysuno). Jekk ħadt brivudine trid tistenna mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf brivudine qabel ma tibda tieħu Teysuno. Ara wkoll is-sezzjoni “Tihux Teysuno”.

Barra minn hekk, hemm bżonn li tkun partikolarment attent jekk qed tieħu wiehed minn dawn li ġejjin:

- mediċini oħra bbażati fuq fluoropyrimidine bħal dak ta' kontra l-moffa flucytosine. Teysuno ma jistax jiġi sostitwit għal mediċini oħra orali ta' fluoropyrimidine
- impedituri tal-enzima CYP2A6 li tattiva Teysuno bħal tranilcypromine u methoxsalen
- aċidu foliniku (li xi kultant jintuża fil-kimoterapija b'methotrexate)
- mediċini li jraqu d-demem: antikoagulanti derivattivi ta' kumarin bħal warfarina
- mediċini għall-kura ta' puplesiji jew roġħda bħal phenytoin
- mediċini li jikkuraw il-gotta bħal allopurinol

Teysuno ma' ikel u xorb

Teysuno għandu jittieħed tal-anqas siegħa qabel jew siegħa wara xi ikla.

Tqala u treddiġħ

Qabel tibda l-kura, għarraf lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jekk inti tqila, jew jekk taħseb li inti tqila jew jekk trid tinqabad tqila. M'għandekx tieħu Teysuno jekk inti tqila jew taħseb li tista' tinqabad tqila. Waqt u għal 6 xhur wara l-kura b'Teysuno, inti għandek tieħu miżuri kontraċettivi. Jekk inti tinqabad tqila waqt dan iż-żmien, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek.

M'għandekx tredda' waqt li qed tieħu Teysuno.

Itlob il-parir tat-tabib u l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Uża l-kawtela meta ssuq jew thaddem xi magna, peress li Teysuno jista' jagħmlek għajjien, mdardar jew ikollok vista mċajpra. Jekk għandek xi dubji kellem lit-tabib tiegħek.

Teysuno fih Lactose

Lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Teysuno

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek x'doża għandek tiehu, meta għandek teħodha, u għal kemm żmien għandek teħodha. Id-doża tiegħek ta' Teysuno għandha tiġi stabbilita mit-tabib tiegħek skont it-tul u l-piż tiegħek. It-tabib tiegħek għandu mnejn inaqas id-doża jekk ikollok effetti kollaterali li huma severi hafna.

Il-kapsuli ta' Teysuno għandhom jinbelgħu shaħ bl-ilma tal-anqas siegħa qabel jew wara l-ikla. Teysuno għandu jittiehed darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija).

Għall-kanċer tal-istonku:

Il-kapsuli ta' Teysuno ġeneralment jittieħdu għal 21 jum segwiti minn perijodu ta' mistrieħ ta' 7 ijiem (meta l-ebda kapsula ma ttieħed). Il-perijodu ta' 28 jum huma ċiklu ta' kura waħda. Iċ-ċikli jiġu ripetuti.

Teysuno ser jingħata ma' medicina ta' kontra l-kanċer oħra li tissejjaħ cisplatin. Cisplatin għandu jitwaqqaf wara 6 ċikli ta' kura. Teysuno jista' jittkompla wara l-waqfien ta' cisplatin.

Għal kanċer tal-musrana l-kbira jew ir-rektum li jkun infirex:

Il-kapsuli ta' Teysuno ġeneralment jittieħdu għal 14-il jum wara perijodu ta' mistrieħ ta' 7 ijiem (meta l-ebda kapsula ma tittieħed). Dan il-perijodu ta' 21 jum huwa ċiklu wieħed ta' trattament. Iċ-ċikli jiġu ripetuti.

Teysuno jista' jingħata ma' medicini oħra ta' kontra l-kanċer (cisplatin, oxalplatin, irinoplatin jew bevacizumab), li jiddependi mit-trattament tiegħek.

Jekk tiehu Teysuno aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar kapsuli milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Teysuno

M'għandekx tiehu d-doża li nsejt tiehu u doża doppja biex tpatti għal doża li ma ħadtx. Minflok, ibqa' imxi mal-iskeda regolari tad-dożaġġ u ċekkja mat-tabib tieghek.

Jekk tieqaf tiehu Teysuno

Mhemmx effetti kollaterali kkawżati meta tieqaf tiehu l-kura b'Teysuno. F'każ li qed tuża mediċini li jraqu d-demm jew kontra l-puplesiji, il-waqfien ta' Teysuno għandu mnejn ikun jetieg li t-tabib tieghek jaġġusta d-doża tal-mediċini tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Filwaqt li xi effetti jistgħu jkunu identifikati faċilment bħala effetti sekondarji mill-pazjenti nfushom, test tad-demm huwa meħtieġ biex jidentifika xi sintomi oħrajn. It-tabib tieghek ser jiddiskuti mieghek u jispjegalek r-riskji possibbli u s-siwi tal-kura.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10) jinkludu:

- **Dijarea, dardir, remettar, stitikezza**
 - Jekk tesperjenza d-dijarea għal aktar minn 4 darbiet kuljum jew f'nofs ta' lejl, jew jekk ikollok halqek juġġhak flimkien ma' dijarea, **waqqaf Teysuno u kkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.**
 - Jekk tesperjenza d-dijarea, evita ikel li jkollu hafna fibri, grass u bil-ħwawar.
 - Ixrob hafna likwidi bejn l-ikliet sabiex tissostitwixxi l-fluwidi li jkunu ntilfu u tevita d-deżidrazzjoni, volum tad-demm baxx, u żbilanċ fl-imluħa jew kimiċi fid-demm.
 - Jekk ikollok id-dardir u tirremetti d-doża ta' mediċina, kun żgur li tgħarraf lit-tabib tieghek. M'għandekx tissostitwixxi d-doża li int irremettajt.
 - Jekk tirremetti darbtejn f'24 siegħa, **waqqaf Teysuno u kkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.**
 - Sabiex tiġġestixxi d-dardir u r-remettar:
 - Imtedd u ħu nifsijiet twal meta thossok mdardar
 - Evita l-ħwejjeġ issikkati
- **Għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demm:** li jikkaġuna anemija:
 - Jista' jkollok sintomi bħal idejn u saqajn keshin, tkun pallidu, rasek fl-arja, għeja, bla nifs.
 - Jekk thoss is-sintomi t'hawn fuq, ipprova taħdimx iżżejjed u ara li torqod u tistrieħ biżżejjed.
- **Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm** li jikkaġuna riskju oghla ta; infezzjonijiet severi u lokali (eż.,orali, pulmun, awrina) jew tad-demm
 - Jista' jkollok sintomi bħal deni, sirdat, sogħla jew griżmejn juġawk.
 - Jekk ikollok id-deni b'temperatura ta' 38.5° C jew oghla, **tibqax tiehu Teysuno u kkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.**
 - Sabiex tevita l-infezzjoni, żomm 'il bogħod minn postijiet ffulati, iggargarizza malli tasal id-dar, u aħsel idejk sew qabel l-ikliet u wara t-tojlit.

- **Ghadd baxx ta' plejtlits** li jikkaguna çans aħjar ta' emorragiji:
 - o Jekk ikollok ġilda, ħalq (ikkagunati meta tnaddaf sninek), mniefer, passaġġ respiratorju respiratory, msaren eċċ., **waqqaf Teysuno u kkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.**
 - o Sabiex tevita li jkollok fsada, evita ix-xogħol iebes jew sports enerġetiku sabiex tevita ġrieħi u tbenġil. Iebes ilbies mhux issikkat u pproteġi l-ġilda. Aħsel sninek u omħot bil-mod.
- **Nuqqas t'aptit (anoreksja)** jista' jwassal għal telf fil-piż u diżidrazzjoni
 - o Tista' tispicċa diżidrat jekk ma tiekolx u/jew tixrob biżżejjed ilma.
 - o Jekk tispicċa diżidrat jista' jkollok sintomi bħal ħalq xott, dgħufija, ġilda xotta, sturdament, bugħawwieġ
 - o Ipprova kul ikliet ta' spiss u żgħar. Evita ikla bil-grass u li jkollu riħa qawwija. Anke jekk ma jkollokx ġuħ, ibqa' kul kemm tista' sabiex iżżomm nutrizzjoni tajba.
 - o Jekk thossok għajjen u għandek id-deni flimkien ma' nuqqas t'aptit, ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.
- **Disturbi tan-nervituri** : għandek mnejn thoss tnefnim tingis, uġiġħ, sensazzjoni abnormali, muskolu dgħajjef,rogħda, jew diffikultajiet bil-movimenti.
- **Dgħufija u gheja**, li jistgħu jkunu effetti kollaterali kkaġunati minn medicini oħra.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 sa 10 f'100) jinkludu:

- **Sistema nervuża:** uġiġħ ta' ras, sturdament, hedla, bidliet fit-togħma
- **Għajnejn:** problemi fl-għajnejn, žieda jew tnaqqis fid-dmugħ, problemi fl-għajnejn, Mard serju b'infafet fl-għajnejn, xedd tar-rita tas-superfiċje tal-għajn (tmermir tal-kornea).
- **Widnejn:** problemi bis-smiġħ
- **Važi tad-demmm:** pressjoni għolja jew baxxa tad-demmm, emboli tad-demmm fir-riġel jew il-pulmun
- **Passaġġi fil-pulmun u nažali:** qtugħ ta' nifs, sogħla
- **L-imsaren u l-ħalq:** ħalq xott, postumetti fil-ħalq, uġiġħ fil-griżmejn, u l-esofagu,sulluzzu, uġiġħ ta' žaqq, indiġestjoni, infjammazzjoni tal-istonku jew tal-imsaren, perforazzjoni fl-istonku, musrana ž-żgħirau l-musrana l-kbira.
- **Fwied:** għajnejn u ġilda sofor, bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm li juri l-mod kif il-fwied qed jaħdem,
- **Ġilda:** telf ta' xagħar, ħakk, raxx ew dermatite, reazzjoni tal-ġilda ġilda xotta, reazzjoni tal-idejn u tas-saqajn (uġiġħ, nefħa u ħmura tal-idejn u/jew is-saqajn), dbabar tal-ġilda pigmentati
- **Kliewi:** tnaqqis fil-volum tal-awrina, bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm li juri l-mod kif il-kliewi qed jaħdmu, l-indeboliment u l-falliment tal-kliewi
- **Oħrajn:** sirdat, tnaqqis fil-piż, in-nefħa f'partijiet speċifiċi u uġiġħ fl-għadam tal-muskolu

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw minn 1 sa 10 persuni f'1,000) jinkludu:

- **Mentali:** tara u tisma' affarijiet li mhumiex hemm, bidla fil-personalità, mhux kapaċi toqgħod bilqegħda, konfużjoni, thossok nervuż, dipressjoni, impotenza sesswali
- **Sistema nervuża:**, disturb fil-vuċi, inkapaċità biex titkellem u tifhem il-kliem, problemi ta' memorja, pass mhux stabbli, problemi ta' bilanċ, dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, hedla, infjammazzjoni tan-nervi, sens distort ta' xamm, disfunzjoni tal-moħħ, sturdament, nuqqas ta' konoxxenza, puplesija, aċċessjoniet,
- **Għajnejn:** ħakk u ħmura tal-għajnejn, reazzjonijiet allergiċi fl-għajnejn, il-kappel tal-għajn ta' fuq titbaxxa
- **Widnejn:** vertigo, il-widna timblokka, skonfort tal-widnejn
- **Il-qalb:** taħbit tal-qalb irregolari u mghaġġel, uġiġħ fis-sider, akkumulazzjoni ta' fluwidu żejjed madwar il-qalb, attack tal-qalb, falliment tal-qalb
- **Važi tad-demmm:** infjammazzjoni ta' vina, fwawar šhan

- **Passaġġi tal-pulmun u tal-imnieher:**, mniefer iqattar, disturb fil-vuċi, mniefer imblokkat, eritema faringeali, deni tal-huxlief
- **L-imsaren u l-halq:** fluwidu fiż-żaqq, mard ta' reflux gastroesofaġeali, zieda fit-tnixxija ta' riq, tifwieq u ddxar, infjammazzjoni tax-xofftejn, disturb gastrointestnali, uġiġh fil-halq, kontrazzjonijiet abnormali tal-muskoli tal-esofagu, imblokkar tal-istonku u tal-imsaren, ulċera tal-istonku, fibrosi retroperitoneali, snien li jixxaqu jew jinkisru malajr, diffikultà biex tibra', disturb fil-glandola tar-riq, murliti
- **Ġilda:** telf tal-kulur tal-ġilda, ġilda li titqaxxar, xagħar eċċessiv fil-ġisem, dwiefer mqassra, hafna għaraq,
- **Ġenerali:** kundizzjoni ġenerali li tmur għall-aġħar, zieda fil-piż, hmura u nefha fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh u emorragija tal-kanċer, falliment ta' diversi organi
- **Bidliet fit-testijiet tad-demem:** zokkor għoli fid-demem, lipidi għoljin fid-demem, bidliet fil-hin biex jgħaqad id-demem, għadd għoli ta' ċelluli tad-demem, livelli għoljin jew baxxi ta' proteina
- **Oħrajn:** urinazzjoni ta' spiss, demm fl-awrina, uġiġh fl-għonq, uġiġh fid-dahar, uġiġh fis-sider, ebusija tal-muskolu jew bugħawwieġ, nefha tal-ġog, skumdita fir-riġel/driegħ, dgħufija muskolari, infjammazzjoni tal-artrite u uġiġh

Effetti sekondarji rari (li jistgħu jaffettwaw minn 1 sa 10 persuni f'10,000) u effett sekondarji rari hafna (li jaffettwa inqas minn persuna 1 f'10,000) jinkludu:

- falliment tal-fwied akut
- infezzjoni fil-frixa
- il-muskoli iċedu
- telf fix-xamm
- allergija għax-xemx
- emboli tad-demem u emorragiji mifruxa
- mard li jaffettwa l-materja l-bajda tal-moħħ
- mard serju b'infafet fuq il-ġilda, il-halq u l-ġenitali
- rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta diġà kellek epatite B fil-passat (infezzjoni tal-fwied)

Jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji, jew jekk tinduna b'xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib.

Jekk xi effett sekondarji isir aktar serju, waqqaf TEYSUNO u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhumiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistemi ta' rappurtar nazzjonali min-żgħira f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen TEYSUNO

- Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata tax-xahar.
- Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' hażna speċjali.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Teysuno

- Is-sustanzi attivi huma tegafur, gimeracil u oteracil.
Kull kapsula iebsa fiha 15 mg tegafur, 4.35 mg gimeracil, u 11.8 mg oteracil (bħala monopotassium).
- Is-sustanzi l-oħra huma:

Kull kapsula fiha: lactose monohydrate, magnesium stearate
Il-qoxra tal-kapsula: gelatin, red iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), sodium lauryl sulphate, talc
Linka: red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), Indigo carmine (E132), carnauba wax, bleached shellac, glyceryl monooleate

Kif jidher Teysuno u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin għandhom korp bajdani u kappa kannella opaka li fuqha hemm stampat "TC448" bil-griz. Dawn jġu f'folji li fihom 14-il kapsula kull waħda.

Kull pakkett fih jew 42 kapsula, 84 kapsula jew 126 kapsula.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp In-
Netherlands

Manifattur

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
In-Netherlands

Millmount Healthcare Limited
Block7, City North
Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nordic Pharma
Tel: +39 (0)2 241 26710/26711
info@nordicpharma.it

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettronika tal-Agenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Teysuno 20 mg/5.8 mg/15.8 mg kapsuli ibsin
tegafur/gimeracil/oteracil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina ghax fih informazzjoni importanti ghalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib r tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Teysuno u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Teysuno
3. Kif għandek tiehu Teysuno
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Teysuno
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Teysuno u għal xiex jintuża

Teysuno fih is-sustanzi attivi tegafur, gimeracil u oteracil.

Teysuno jappartjeni għall-kategorija ta' medicini magħrufa bħala “sustanzi antineoplastiċi” li jwaqqfu l-iżvilupp ta' ċelluli tal-kanċer.

Teysuno jingħata b'riċetta minn tobbja:

- lill-adulti għat-trattament ta' kanċer tal-istonku (gastriku) u jingħata ma' cisplatin, li huwa medicina oħra li taġixxi kontra l-kanċer.
- It-trattament tal-kanċer tal-musrana l-kbira u r-rektum li jkun infirex (metastasizza) u meta mhux possibbli li jibqa' jingħata fluoropyrimidine ieħor (trattamenti kontra l-kanċer mill-istess grupp ta' medicini bħal Teysuno) minħabba l-effetti sekondarji fuq il-ġilda tal-idejn u s-saqajn (sindrome tal-id u tas-sieq) jew fuq il-qalb. F'dawn il-pazjenti, Teysuno jintuża waħdu jew flimkien ma' medicini ta' kontra l-kanċer oħrajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Teysuno

Tihux Teysuno:

- jekk inti allergiku għal tegafur, gimeracil, oteracil jew xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- qed tiehu medicina fluoropyrimidine oħra ta' kontra l-kanċer bħal fluorouracil u capecitabine, jew kellek reazzjonijiet severi jew mhux mistennija bi fluoropyrimidines
- taf li m'għandek l-ebda attività tal-enzima hydroxyrimidine dehydrogenase (DPD) (defiċjenza totali ta' DPD)
- inti tqila jew qed tredda'
- jekk kellek disturbi tad-demem severi
- jekk għandek mard tal-kliewi li jeħtieġ dijaliżi
- jekk qed tiġi ttrattat issa jew kont ittrattat fl-aħħar 4 ġimgħat bi brivudine bħala parti minn terapija għal herpes zoster (ġidri r-riħ jew ħruq ta' Sant'Antnin).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Teysuno:

- disturbi tad-demm
- mard tal-kliewi
- problemi bl-istonku u/jew l-imsaren bħal uġiġħ, dijarea, remettar u diżidrazzjoni
- disturbi fl-għajnejn, bħal “għajnejn xott” jew zieda fid-dmugħ
- infezzjoni tal-fwied bil-virus tal-epatite B attwali jew li kellek, peress li t-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib
- jekk taf li għandek defiċjenza parzjali fl-attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)
- jekk għandek membru tal-familja b’defiċjenza parzjali jew totali tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

Defiċjenza ta’ DPD: Id-defiċjenza ta’ DPD hija kundizzjoni ġenetika li normalment ma tkunx assoċjata ma’ problemi tas-saħħa hlief jekk tieħu ċerti mediċini. Jekk għandek defiċjenza ta’ DPD u tieħu Teysuno, ikollok riskju akbar ta’ effetti sekondarji severi (imniżżla taħt sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli). Hu rrakkomandat li tiġi ttestjat għal defiċjenza ta’ DPD qabel ma tibda t-trattament. Jekk m’għandek l-ebda attività tal-enzima, m’għandekx tieħu Teysuno. Jekk għandek attività tal-enzima mnaqqsa (defiċjenza parzjali) it-tabib tiegħek jista’ jagħmillek riċetta għal doża aktar baxxa. Jekk ikollok riżultati negattivi għat-test tad-defiċjenza ta’ DPD, xorta jista’ jkun hemm effetti sekondarji li huma severi u ta’ theddida għall-ħajja.

Tfal u adolexxenti

Teysuno mhux rakkomandat għal tfal li għadhom m’għalqux it-18-il sena

Mediċini oħra u Teysuno

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra.

M’għandekx tieħu brivudine (mediċina antivirali għat-trattament tal-hruq ta’ Sant’Antnin jew tal-ġidri r-riħ) fl-istess waqt ma’ trattament b’Teysuno (inkluż waqt kwalunkwe perjodu ta’ mistrieħ, meta ma tkunx qed tieħu kapsuli ta’ Teysuno). Jekk ħadt brivudine trid tistenna mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf brivudine qabel ma tibda tieħu Teysuno. Ara wkoll is-sezzjoni “Tihux Teysuno”.

Barra minn hekk, hemm bżonn li tkun partikolarment attent jekk qed tieħu wieħed minn dawn li ġejjin:

- mediċini oħra bbażati fuq fluoropyrimidine bħal dak ta’ kontra l-moffa flucytosine. Teysuno ma jistax jiġi sostitwit għal mediċini oħra orali ta’ fluoropyrimidine
- impedituri tal-enzima CYP2A6 li tattiva Teysuno bħal tranilcypromine u methoxsalen
- aċidu foliniku (li xi kultant jintuza fil-kimoterapija b’methotrexate)
- mediċini li jraqu d-demm: antikoagulanti derivattivi ta’ kumarin bħal warfarina
- mediċini għall-kura ta’ puplesiji jew rogħda bħal phenytoin
- mediċini li jikkuraw il-gotta bħal allopurinol

Teysuno ma’ ikel u xorb

Teysuno għandu jittieħed tal-anqas siegħa qabel jew siegħa wara xi ikla.

Tqala u treddiġħ

Qabel tibda l-kura, għarraf lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jekk inti tqila, jew jekk taħseb li inti tqila jew jekk trid tinqabad tqila. M’għandekx tieħu Teysuno jekk inti tqila jew taħseb li tista’ tinqabad tqila. Waqt u għal 6 xhur wara l-kura b’Teysuno, inti għandek tieħu miżuri kontraċettivi. Jekk inti tinqabad tqila waqt dan iż-żmien, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek. M’għandekx tredda’ waqt li qed tieħu Teysuno.

Itlob il-parir tat-tabib u l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Uża l-kawtela meta ssuq jew thaddem xi magna, peress li Teysuno jista’ jagħmlek għajjien, mdardar jew ikollok vista mċajpra. Jekk għandek xi dubji kellek lit-tabib tiegħek.

Teysuno fih Lactose

Lactose (tip ta’ zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta’ zokkor,

ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Teysuno

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek x'doża għandek tiehu, meta għandek teħodha, u għal kemm żmien għandek teħodha. Id-doża tiegħek ta' Teysuno għandha tiġi stabbilita mit-tabib tiegħek skont it-tul u l-piż tiegħek. It-tabib tiegħek għandu mnejn inaqas id-doża jekk ikollok effetti kollaterali li huma severi hafna.

Il-kapsuli ta' Teysuno għandhom jinbelgħu shaħ bl-ilma tal-anqas siegħa qabel jew wara l-ikla. Teysuno għandu jittiehed darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija).

Għall-kanċer tal-istonku:

Il-kapsuli ta' Teysuno generalment jittieħdu għal 21 jum segwiti minn perijodu ta' mistrieħ ta' 7 ijiem (meta l-ebda kapsula ma ttiehed). Il-perijodu ta' 28 jum huma ċiklu ta' kura waħda. Iċ-ċikli jiġu ripetuti.

Teysuno ser jingħata ma' medicina ta' kontra l-kanċer oħra li tissejjaħ cisplatin. Cisplatin għandu jitwaqqaf wara 6 ċikli ta' kura. Teysuno jista' jitkompla wara l-waqfien ta' cisplatin.

Għal kanċer tal-musrana l-kbira jew ir-rektum li jkun infirex:

Il-kapsuli ta' Teysuno generalment jittieħdu għal 14-il jum wara perijodu ta' serħan ta' 7 ijiem (meta l-ebda kapsula ma tittiehed). Dan il-perijodu ta' 21 jum huwa ċiklu wiehed ta' trattament. Iċ-ċikli jiġu ripetuti.

Teysuno jista' jingħata ma' medicini oħra ta' kontra l-kanċer (cisplatin, oxalplatin, irinoplatin jew bevacizumab), li jiddependi mit-trattament tiegħek.

Jekk tiehu Teysuno aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar kapsuli milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Teysuno

M'għandekx tiehu d-doża li nsejt tiehu u doża doppja biex tpatti għal kull doża li ma ħadtx. Minflok, ibqa' imxi mal-iskeda regolari tad-dożagġ u ċċekkja mat-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Teysuno

Mhemmx effetti kollaterali kkawżati meta tieqaf tiehu l-kura b'Teysuno. F'każ li qed tuża medicini li jraqu d-demm jew kontra l-puplesiji, il-waqfien ta' Teysuno għandu mnejn ikun jetteg li t-tabib tiegħek jaġġusta d-doża tal-medicini tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Filwaqt li xi effetti jistgħu jkunu identifikati faċilment bħala effetti sekondarji mill-pazjenti nfushom, test tad-demm huwa meħtieġ biex jidentifika xi sintomi oħrajn. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek u jispjegalek r-riskji possibbli u s-siwi tal-kura.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10) jinkludu:

- **Dijarea, dardir, remettar, stitikezza**
 - o Jekk tesperjenza d-dijarea għal aktar minn 4 darbiet kuljum jew f'nofs ta' lejl, jew jekk ikollok ħalqek juġġhak flimkien ma' dijarea, **waqqaf Teysuno u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

- Jekk tesperjenza d-dijarea, evita ikel li jkollu hafna fibri,grass u bil-hwawar.
- Ixrob hafna likwidi bejn l-ikliet sabiex tissostitwixxi l-fluwidi li jkunu ntilfu u tevita d-dezidrazzjoni, volum tad-demmm baxx, u zbilanċ fl-imluha jew kimiċi fid-demmm.
- Jekk ikollok id-dardir u tirremetti d-doża ta' medicina, kun żgur li tgħarraf lit-tabib tiegħek. M'għandekx tissostitwixxi d-doża li int irremettajt.
- Jekk tirremetti darbtejn f'24 siegħa, **waqqaf Teysuno u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**
- Sabiex tiġġestixxi d-dardir u r-remettar:
 - Imtedd u hu nifsijiet twal meta thossok mdardar
 - Evita l-hwejjeġ issikkati
- **Għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demmm** li jikkaguna anemija:
 - Jista' jkollok sintomi bħal idejn u saqajn keshin, tkun pallidu, rasek fl-arja, għeja, bla nifs.
 - Jekk thoss is-sintomi t'hawn fuq, ipprova taħdimx iżżejjed u ara li torqod u tistrieħ biżżejjed.
- **Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm** li jikkaguna riskju oghla ta; infezzjonijiet severi u lokali (eż.,orali, pulmon, awrina) jew tad-demmm
 - Jista' jkollok sintomi bħal deni, sirdat, sogħla jew grizmejn juġawk.
 - Jekk ikollok id-deni b'temperatura ta' 38.5°C jew oghla, **tibqax tiehu Teysuno u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**
 - Sabiex tevita l-infezzjoni, żomm 'il bogħod minn postijiet ffulati, iggargarizza malli tasal id-dar, u aħsel idejk sew qabel l-ikliet u wara t-tojlit.
- **Għadd baxx ta' plejtlits** li jikkaguna ċans aħjar ta' emorraġiji:
 - Jekk ikollok ġilda, ħalq (ikkagunati meta tnaddaf sninek), mniefer, passagġ respiratorju respiratory, msaren eċċ., **waqqaf Teysuno u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**
 - Sabiex tevita li jkollok fsada, evita ix-xogħol iebes jew sports enerġetiku sabiex tevita ġrieħi u tbenġil. Ilbes ilbies mhux issikkat u pproteġi l-ġilda. Aħsel sninek u omħot bil-mod.
- **Nuqqas t'aptit (anoreksja)** jista' jwassal għal telf fil-piż u diżidrazzjoni
 - Tista' tispiċċa diżidrat jekk ma tiekolx u/jew tixrob biżżejjed ilma.
 - Jekk tispiċċa diżidrat jista' jkollok sintomi bħal ħalq xott, dgħufija, ġilda xotta, sturdament, bugħawwieġ
 - Ipprova kul iklet ta' spiss u żgħar. Evita ikla bil-grass u li jkollu riha qawwija. Anke jekk ma jkollokx guħ, ibqa' kul kemm tista' sabiex iżżomm nutrizzjoni tajba.
 - Jekk thossok għajjen u għandek id-deni flimkien ma' nuqqas t'aptit, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.
- **Disturbi tan-nervituri:** għandek mnejn thoss tnemmim, tingis, uġiġh, sensazzjoni abnormali, muskolu dgħajjef,rogħda, jew diffikultajiet bil-movimenti.
- **Dgħufija u għeja,** li jistgħu jkunu effetti kollaterali kkaġunati minn mediċini oħra.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 sa 10 f'100) jinkludu:

- **Sistema nervuza:** uġiġh ta' ras, sturdament, hedla, bidliet fit-togħma
- **Għajnejn:** problemi fl-għajnejn, žieda jew tnaqqis fl-iskomfort tal-għajnejn, problemi bil-vista, b'infafet fl-għajnejn, xedd tar-rita tas-superfiċje tal-għajn (tmermir tal-kornea).
- **Widnejn:** problemi bis-smieġh
- **Važi tad-demmm:** pressjoni għolja jew baxxa tad-demmm, emboli tad-demmm fir-riġel jew il-pulmun
- **Passagġi fil-pulmun u nažali: qtugh ta' nifs,** sogħla
- **L-imsaren u l-ħalq:** ħalq xott, postumetti fil-ħalq, uġiġh fil-grizmejn, u l-esofagu,sulluzzu, uġiġh ta' žaqq, indigestjoni, infjammazzjoni tal-istonku jew tal-imsaren, perforazzjoni fl-istonku, musrana ž-żgħirau l-musrana l-kbira.

- **Fwied:** għajnejn u ġilda sofor, bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demmi li juri l-mod kif il-fwied qed jaħdem,
- **Ġilda:** telf ta' xagħar, haġġ, raxx jew dermatite, reazzjoni tal-ġilda, ġilda xotta, reazzjoni tal-idejn u tas-saqajn (uġiġħ, nefha u ħmura tal-idejn u/jew is-saqajn), dbabar tal-ġilda pigmentati
- **Kliwi:** tnaqqis fil-volum tal-awrina, bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demmi li juri l-mod kif il-kliwi qed jaħdmu, l-indeboliment u l-falliment tal-kliwi
- **Ohrajn:** sirdat, tnaqqis fil-piż, nefha f'partijiet speċifiċi u uġiġħ fl-għadam tal-muskolu

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw minn 1 sa 10 persuni f'1,000) jinkludu:

- **Mentali:** tara u tisma' affarijiet li mhumiex hemm, bidla fil-personalità, mhux kapaci toqgħod bilqegħda, konfużjoni, thossok nervuż, dipressjoni, impotenza sesswali
- **Sistema nervuża:** disturb fil-vuċi, inkapaċità biex titkellem u tifhem il-kliem, problemi ta' memorja, pass mhux stabbli, problemi ta' bilanċ, dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, heġla, infjammazzjoni tan-nervi, sens distort ta' xamm, disfunzjoni tal-moħħ, sturdament, nuqqas ta' konnoxxenza, puplesija, aċċessjonijiet,
- **Għajnejn:** haġġ u ħmura tal-għajnejn, reazzjonijiet allergiċi fl-għajnejn, il-kappel tal-għajn ta' fuq titbaxxa
- **Widnejn:** vertigo, il-widna timblokka, skonfort tal-widnejn
- **Il-qalb:** taħbit il-qalb irregolari u mgħaġġel, uġiġħ fis-sider, akkumulazzjoni ta' fluwidu żejje madwar il-qalb, attakk tal-qalb, falliment tal-qalb
- **Važi tad-demmi:** infjammazzjoni ta' vina, fwawar šan
- **Passaġġi tal-pulmun u tal-immer:** merher iqattar, disturb fil-vuċi, merher imblokkat, eritema faringeali, deni tal-ħuxlief
- **L-imsaren u l-ħalq:** fluwidu fiż-żaqq, mard ta' reflux gastroesofaġeali, zieda fit-tnixxija ta' riq, tifwieq u ddixxar, infjammazzjoni tax-xofftejn, disturb gastrointestnali, uġiġħ fil-ħalq, kontrazzjonijiet abnormali tal-muskoli tal-esofagu, imblokkar tal-istonku u tal-imsaren, ulċera tal-istonku, fibrosi retroperitoneali, snien li jixxaqqu jew jinkisru malajr, diffikultà biex tibla', disturb fil-glandola tar-riq, murliti
- **Ġilda:** telf tal-kulur tal-ġilda, ġilda li titqaxxar, xagħar eċċessiv fil-ġisem, dwiefer mqassra, ħafna għaraq,
- **Ġenerali:** kundizzjoni ġenerali li tmur għall-aġar, zieda fil-piż, ħmura u nefha fis-sit tal-injezzjoni, uġiġħ u emorraġija tal-kanċer, falliment ta' diversi organi
- **Bidliet fit-testijiet tad-demmi:** zokkor għoli fid-demmi, lipidi għoljin fid-demmi, bidliet fil-ħin biex jgħaqad id-demmi, għadd għoli ta' ċelluli tad-demmi, livelli għoljin jew baxxi ta' proteina
- **Ohrajn:** urinazzjoni ta' spiss, demmi fl-awrina, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fis-sider, ebusija tal-muskolu jew bugħawwieġ, nefha tal-ġog, skumdità tar-riġel/driegħ, dgħufija muskolari, infjammazzjoni tal-artrite u uġiġħ

Effetti sekondarji rari (li jistgħu jaffettwaw minn 1 sa 10 persuni f'10,000) u effetti sekondarji rari ħafna (li jaffettwa inqas minn persuna 1 f'10,000) jinkludu:

- falliment tal-fwied akut
- infezzjoni fil-frixa
- il-muskoli jċedu
- telf fix-xamm
- allergija għax-xemx
- emboli tad-demmi u emorraġiji mifruxa
- mard li jaffettwa l-materja l-bajda tal-moħħ
- mard serju b'infafet fuq il-ġilda, il-ħalq u l-ġenitali
- rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta diġà kellek epatite B fil-passat (infezzjoni tal-fwied)

Jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji, jew jekk tinduna b'xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib.

Jekk xi effetti sekondarji isir aktar serju, waqqaf Teysuno u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Rappurta tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurta nazzjonali minnha f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Teysuno

- Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna ta' barra u l-folja wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata tax-xahar.
- Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' hażna speċjali.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjonital-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Teysuno

- Is-sustanzi attivi huma tegafur, gimeracil u oteracil.
Kull kapsula iebesha fiha 20 mg tegafur, 5.8 mg gimeracil, u 15.8 mg oteracil (bħala monopotassium).
- Is-sustanzi l-oħra huma:

Kull kapsula fiha: lactose monohydrate, magnesium stearate

Il-qoxra tal-kapsula tikkonsisti minn gelatin, titanium dioxide (E171), sodium lauryl sulphate, talc

Linka: red iron oxide (E172), yellow iron oxide, Indigo carmine (E132), carnauba wax, bleached shellac, glyceryl monooleate

Kif jidher Teysuno u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin għandhom korp bajdani u kappa bajda li fuqha hemm stampat "TC442" bil-griz. Dawn jiġu f'folji li jkun fihom 14-il kapsula kull waħda.

Kull pakkett fih jew 42 kapsula jew 84 kapsula.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Siq

Nordic Group B.V.

Siriusdreef 41

2132 WT Hoofddorp In-

Netherlands

Manifattur

Nordic Pharma B.V.

Siriusdreef 41

2132 WT Hoofddorp

In-Netherlands

Millmount Healthcare Limited

Block7, City North

Business Campus, Stamullen

Co. Meath, K32 YD60

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Tél/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)2 241 26710/26711
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

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 1041
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettronika tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.