

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg tegafuru, 4,35 mg gimeracylu i 11,8 mg oteracylu (w postaci soli jednopotasowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 70,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka o białym, nieprzejrystym korpusie i brązowym nieprzejrystym wieczku z szarym nadrukiem "TC448".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Teysuno jest wskazany u dorosłych pacjentów:

- do leczenia, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka (patrz punkt 5.1).
- w monoterapii lub w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekanem, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, u których dalsze leczenie inną fluoropirymidyną nie jest możliwe z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy, które rozwinęły się podczas leczenia uzupełniającego lub leczenia przerzutów nowotworowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Teysuno powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu chorób nowotworowych i stosowaniu leków onkologicznych.

Należy przepisać pacjentowi recepty na leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe do stosowania po wyjściu ze szpitala.

Jeśli masa ciała pacjenta ulegnie zmianie o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości stosowanych do obliczeń powierzchni ciała (pc.) bez wyraźnego związku z retencją płynów, należy ponownie obliczyć pc. i dostosować dawkę produktu Teysuno.

Dawkowanie

Zaawansowany raka żołądka w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną wynosi 25 mg/m² pc. (w przeliczeniu na dawkę tegafuru), dwa razy na dobę (rano i wieczorem) w cyklu 21 kolejnych dni leczenia, i 7 kolejnych dni bez leczenia. Cykle leczenia powtarza się co 4 tygodnie.

W tabeli 1 i tabeli 2 przedstawiono odpowiednio standardowe i zredukowane dawki produktu Teysuno i cisplatyny oraz metodę obliczania dawek Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną na podstawie powierzchni ciała (pc.).

Zalecana dawka cisplatyny w tym schemacie dawkowania wynosi 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Po 6 cyklach leczenia należy odstawić cisplatynę i kontynuować leczenie produktem Teysuno. Jeśli cisplatyna zostanie odstawiona przed 6 cyklami leczenia, produkt Teysuno

można kontynuować w monoterapii od chwili spełnienia kryteriów wznowienia leczenia.

Podczas leczenia produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną należy ściśle kontrolować stan pacjentów i często wykonywać badania laboratoryjne, w tym badania hematologiczne, czynności wątroby, czynności nerek i stężenia elektrolitów w surowicy. Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpi progresja choroby lub niedopuszczalna toksyczność.

Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną należy zapoznać się z informacjami na temat nadmiernego nawodnienia dostępnymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) cisplatyny.

Dawkowanie produktu Teysuno w leczeniu zaawansowanego raka żołądka

Tabela 1. Dawki standardowe i zredukowane produktu Teysuno i (lub) cisplatyny w leczeniu zaawansowanego raka żołądka

Produkt leczniczy	Dawka standardowa (mg/m ²)		1. zmniejszenie dawki (mg/m ²)		2. zmniejszenie dawki (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
i (lub)					
Cisplatyna	75	→	60	→	45
^a W przeliczeniu na zawartość tegafuru.					

Obliczenie dawki produktu Teysuno w leczeniu zaawansowanego raka żołądka

Tabela 2. Dawka standardowa i zredukowana w leczeniu zaawansowanego raka żołądka - obliczanie na podstawie powierzchni ciała (m²)

Dawka produktu Teysuno	Dawka w mg (po podaniu) ^a	Całkowita dawka dobową w mg ^a	Liczba kapsulek dla każdej dawki (2 dawki na dobę)	
Dawka standardowa ^a : 25 mg/m ²			Kapsułka 15 mg ^a (brązowa/biała)	Kapsułka 20 mg ^a (biała)
pc. ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
pc. = 2,10-2,29 m ²	55	110	1	2
pc. = 1,90-2,09 m ²	50	100	2	1
pc. = 1,70-1,89 m ²	45	90	3	0
pc. = 1,50-1,69 m ²	40	80	0	2
pc. = 1,30-1,49 m ²	35	70	1	1
pc. ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
1. zmniejszenie dawki^a: do 20 mg/m²				
pc. ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
pc. = 1,88-2,12 m ²	40	80	0	2
pc. = 1,63-1,87 m ²	35	70	1	1
pc. = 1,30-1,62 m ²	30	60	2	0
pc. ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
2. zmniejszenie dawki^a: do 15 mg/m²				
pc. ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
pc. = 1,67-2,16 m ²	30	60	2	0
pc. = 1,30-1,66 m ²	20	40	0	1
pc. ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
pc. należy obliczać z dokładnością do 2 miejsc po przecinku.				
^a W przeliczeniu na zawartość tegafuru.				

Rak jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w monoterapii lub w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu u pacjentów, u których dalsze leczenie inną fluoropirymidyną nie jest możliwe z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy, które rozwinęły się podczas leczenia uzupełniającego lub leczenia przerzutów nowotworowych.

Proponowana dawka w monoterapii raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami wynosi 30 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w dniach 1.-14., z następującą po tym tygodniową przerwą (± bewacyzumab 7,5 mg/kg w dniu 1.). W leczeniu skojarzonym (z oksaliplatyną lub irynotekaniem) zalecaną dawką jest 25 mg/m² pc. dwa razy na dobę w dniach 1.-14., z następującą po tym tygodniową przerwą.

Dawkowanie produktu Teysuno w leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Tabela 3a. Dawka standardowa i zredukowana produktu Teysuno w monoterapii raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Produkt leczniczy	Dawka standardowa (mg/m ²)		1. zmniejszenie dawki (mg/m ²)		2. zmniejszenie dawki (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a

^a W przeliczeniu na zawartość tegafuru.

Tabela 3b. Dawka standardowa i zredukowana produktu Teysuno w leczeniu skojarzonym raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Produkt leczniczy	Dawka standardowa (mg/m ²)		1. zmniejszenie dawki (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,e}
i (lub)			
Oksaliplatyna ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Irynotekan ^{c,d}	150-225 ^f	→	^g

^a W przeliczeniu na zawartość tegafuru.
^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Oncology*. 2011;81(2):65-72.
^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. *Acta Oncol*. 2016;55(7):881-885.
^d Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. *Manuscript Submitted 2021*.
^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):376-388.
^f Chociaż nie jest znana najbardziej odpowiednia dawka irynotekanu i w połączeniu z produktem leczniczym Teysuno dawka mieści się w zakresie 150-225 mg/m², to największe doświadczenie dotyczące irynotekanu obejmuje zakres dawkowania 180-200 mg/m²
^g Nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. Zmniejszenie dawki będzie zależeć od dawki początkowej.

Obliczenie dawki produktu Teysuno w leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Tabela 4. Dawka standardowa i zredukowana w leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami - obliczanie na podstawie powierzchni ciała (m²)

Dawka produktu Teysuno	Dawka w mg (po podaniu) ^a	Całkowita dawka dobową w mg ^a	Liczba kapsulek dla każdej dawki (2 dawki na dobę)	
Dawka standardowa ^a : 30 mg/m ²			Kapsułka 15 mg ^a (brązowa/biała)	Kapsułka 20 mg ^a (biała)
pc. ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
pc. = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1
pc. = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
pc. = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
pc. = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1

pc. = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
pc. ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
1. zmniejszenie dawki^a: do 25 mg/m²[#]				
pc. ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
pc. = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
pc. = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
pc. = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
pc. = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
pc. = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
pc. ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
2. zmniejszenie dawki^a: do 20 mg/m²				
pc. ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
pc. = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
pc. = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
pc. = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
pc. ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
pc. należy obliczać z dokładnością do 2 miejsc po przecinku. ^a W przeliczeniu na zawartość tegafuru. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93 [#] 25 mg/m ² jest standardową dawką stosowaną w leczeniu skojarzonym z oksaliplatyną lub irynotekaniem				

Modyfikacja dawkowania w trakcie leczenia

Informacje ogólne

Jeśli po podaniu produktu Teysuno wystąpią objawy toksyczności, należy stosować leczenie objawowe i (lub) przerwać leczenie bądź zmniejszyć dawkę. Należy poinformować pacjentów o zagrożeniach podczas przyjmowania produktu Teysuno i pouczyć o konieczności kontaktu z lekarzem, jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie objawy toksyczności.

Nie należy uzupełniać dawek pominiętych ze względu na działania toksyczne lub po wymiotach. Jeżeli zmniejszono dawkę produktu Teysuno, nie należy jej ponownie zwiększać.

Kryteria modyfikacji dawkowania produktu Teysuno

Modyfikacje dawkowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności należy prowadzić zgodnie z zaleceniami w tabelach 1., 3., 5., 6., i 7. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności dopuszcza się dwie kolejne redukcje dawkowania każdego produktu leczniczego, zgodnie z tabelą 1. w przypadku zaawansowanego raka żołądka i Tabelą 3. w przypadku raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. Każde zmniejszenie dawkowania wiąże się ze zmniejszeniem dawki leku o 20-25%.

W tabeli 2. przedstawiono liczbę kapsułek Teysuno w poszczególnych poziomach dawkowania w przypadku zaawansowanego raka żołądka.

W tabeli 4. przedstawiono liczbę kapsułek Teysuno w poszczególnych poziomach dawkowania w przypadku raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W tabeli 8. przedstawiono minimalne kryteria wznowienia leczenia produktem Teysuno.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności można stosować jedną z dwóch metod modyfikacji dawkowania produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną.

- Czterotygodniowy cykl leczenia

Produkt Teysuno należy podawać wyłącznie w 1. dniu do 21. dnia każdego cyklu i odstawić w 22. dniu do 28. dnia. Nie należy uzupełniać dni, w których nie podawano produktu leczniczego ze względu na objawy toksyczności.

Podczas cyklu leczenia należy zmodyfikować dawkowanie każdego produktu leczniczego, który może wywoływać objawy toksyczności (jeśli możliwa jest identyfikacja). Jeśli objawy toksyczności mogą

być związane ze stosowaniem obu leków lub nie można wskazać, który lek jest za nie odpowiedzialny, wówczas należy zmniejszyć dawkowanie obu leków zgodnie z zalecanym schematem redukcji dawkowania.

- Rozpoczynanie kolejnych cykli leczenia

Jeśli wskazane jest późniejsze rozpoczęcie leczenia produktem Teysuno lub cisplatyną, należy wstrzymać podawanie obu produktów leczniczych do czasu, gdy spełnione będą kryteria wznowienia leczenia obiema lekami. Nie dotyczy to sytuacji, gdy definitywnie przerwano stosowanie jednego z produktów leczniczych.

Modyfikacja dawkowania produktu Teysuno z powodu działań niepożądanych (z wyjątkiem hematologicznych i nefrologicznych objawów toksyczności)

Tabela 5. Modyfikacja dawkowania produktu Teysuno z powodu działań toksycznych leczenia (z wyjątkiem objawów toksyczności hematologicznej i nefrologicznej)

Stopień nasilenia objawów toksyczności ^a	Zmiany dawkowania produktu Teysuno w 21-dniowym cyklu leczenia	Modyfikacja dawkowania produktu Teysuno w kolejnej dawce/cyklu
Stopień 1.		
Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia	Dawkowanie bez zmian	Brak
Stopień 2.^{b,c}		
Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia	Wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia 0 lub 1	Brak
Stopień 3. lub wyższy^c		
Pierwsze wystąpienie	Wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia 0 lub 1	Zmniejszyć poziom dawkowania o jeden
Drugie wystąpienie	Wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia 0 lub 1	Zmniejszyć poziom dawkowania o jeden
Trzecie wystąpienie	Zakończyć leczenie	Zakończyć leczenie
^a Zgodnie z wersją 3.0 klasyfikacji <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wspólna terminologia kryteriów zdarzeń niepożądanych, CTCAE) wydanej przez <i>Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute</i> (Program oceny leczenia przeciwnowotworowego Państwowego instytutu onkologii w USA). ^b W przypadku nudności i (lub) wymiotów 2. stopnia nasilenia przed wstrzymaniem podawania produktu Teysuno należy zoptymalizować leczenie przeciwwymiotne. ^c W zależności od decyzji lekarza pacjenci mogą kontynuować leczenie bez zmniejszenia dawki lub przerywania leczenia, jeśli lekarz uzna za mało prawdopodobne, że wystąpią poważne lub zagrażające życiu działania niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia); dotyczy to np. łysienia, zaburzeń funkcji seksualnych i suchości skóry).		

Modyfikacja dawkowania w przypadku nefrotoksyczności

Przed rozpoczęciem leczenia, w 1. dniu każdego cyklu należy zbadać klirens kreatyniny (CrCl).

Tabela 6. Modyfikacja dawkowania Teysuno i cisplatyny w zależności od klirensu kreatyniny na początku cyklu leczenia

Klirens kreatyniny	Modyfikacja dawkowania produktu Teysuno na początku cyklu leczenia	Modyfikacja dawkowania cisplatyny na początku cyklu leczenia
≥50 ml/min	Bez modyfikacji dawkowania	Bez modyfikacji dawkowania

30 do 49 ml/min	Rozpocząć leczenie od dawki zmniejszonej o jeden poziom dawkowania	Rozpocząć leczenie cisplatyną dawką mniejszą o 50% niż w poprzednim cyklu
<30 ml/min ^a	Wstrzymać leczenie do czasu spełnienia kryterium wznowienia (≥ 30 ml/min), a następnie rozpocząć leczenie od dawki zmniejszonej o jeden poziom dawkowania.	Wstrzymać leczenie cisplatyną do czasu spełnienia kryterium wznowienia (≥ 30 ml/min), a następnie rozpocząć leczenie od dawki zmniejszonej o 50% od dawki z poprzedniego cyklu.
^a Nie zaleca się leczenia produktem Teysuno pacjentów z CrCl <30 ml/min, chyba, że korzyści ze stosowania zdecydowanie przewyższają zagrożenia. Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie <u>Modyfikacja dawkowania w szczególnych populacjach/Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</u> .		

Modyfikacja dawkowania w przypadku toksyczności hematologicznej

Tabela 7. Leczenie produktem Teysuno należy wstrzymać w przypadku następujących hematologicznych działań toksycznych

Jednostki	Neutrofile	Płytki krwi	Hemoglobina	Modyfikacja dawkowania Teysuno
j.m.	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Wstrzymać leczenie do czasu spełnienia kryterium wznowienia (patrz tabela 8), a następnie powrócić do dawki mniejszej o jeden poziom dawkowania.

Kryteria wznowienia leczenia produktem Teysuno

Tabela 8. Minimalne kryteria wznowienia leczenia Teysuno wstrzymania z powodu działań toksycznych

Niehematologiczne	Hematologiczne
Punkt wyjścia lub 1. stopień nasilenia	Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
Obliczony klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min ^a	Neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobina $\geq 6,2$ mmol/l
CrCl należy obliczać obliczana na początku każdego cyklu przed 1. dniem stosowania produktu Teysuno.	
^a Nie zaleca się leczenia produktem Teysuno pacjentów z CrCl <30 ml/min, chyba, że korzyści ze stosowania produktu Teysuno zdecydowanie przewyższają zagrożenia. Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie <u>Modyfikacja dawkowania w szczególnych populacjach/Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</u> .	

Modyfikacja dawkowania w szczególnych populacjach

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

- Łagodne zaburzenie czynności nerek (CrCl 51-80 ml/min)

Modyfikacja standardowej dawki nie jest zalecana u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

- Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (CrCl 30-50 ml/min)

Zalecana typowa dawka u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wynosi 20 mg/m² pc.dwa razy na dobę (w przeliczeniu na zawartość tegafuru) (patrz punkty 4.8 i 5.2).

- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (CrCl poniżej 30 ml/min)

Pomimo, że ekspozycja na 5-FU jest podobna u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek otrzymujących dawkę 20 mg/m² raz na dobę oraz u pacjentów z prawidłową czynnością nerek otrzymujących dawkę 30 mg/m² dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2), to jednak w tej grupie pacjentów nie zaleca się podawania produktu Teysuno ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego i chłonnego. Zalecenie to nie dotyczy sytuacji, w których korzyści zdecydowanie przeważają zagrożenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Brak danych dotyczących stosowania produktu Teysuno u pacjentów w ciężkich, zaawansowanych stadiach choroby nerek, wymagających dializoterapii (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

W obu wskazaniach, u pacjentów w wieku ≥ 70 lat nie zaleca się modyfikowania typowego dawkowania (patrz punkt 4.8).

U bardziej wrażliwych pacjentów w podeszłym wieku z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, **u których dalsze leczenie inną fluoropirymidyną nie jest możliwe z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy**, zalecana dawka wynosi 20 mg/m² (w przeliczeniu na zawartość tegafuru) dwa razy na dobę, rano i wieczorem, przez 14 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy, w skojarzeniu ze zmniejszoną dawką oksaliplatyny (100 mg/m² w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu).

Zaburzenie czynności wątroby

W obu wskazaniach, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się modyfikowania typowego dawkowania (patrz punkt 5.2).

Rasa

W obu wskazaniach, u pacjentów rasy azjatyckiej nie zaleca się modyfikowania typowego dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie potwierdzono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Teysuno u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Ze względu na brak dostępnych danych nie zaleca się stosowania produktu Teysuno u dzieci lub młodzieży poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Kapsułki należy przyjmować doustnie, popijając wodą, co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną (tegafur, gimeracyl i oteracyl) lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.
- W przeszłości ciężkie i nieoczekiwane reakcje leczenia fluoropirymidynami.
- Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4).
- Ciąża i okres karmienia piersią.
- Ciężka supresja szpiku kostnego (ciężka leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość; patrz punkt 4.2, tabela 7).

- Zaawansowane stadium ciężkiej choroby nerek wymagającej dializoterapii.
- Skojarzone stosowanie produktu Teysuno i innych fluoropirymidyn.
- Niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną (patrz punkty 4.4 i 4.5 interakcje z innymi lekami).
- Przeciwwskazania do stosowania cisplatyny, oksaliplatyny, irynotekanu, bewacyzumabu - patrz ChPL odpowiedniego produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Do objawów toksyczności ograniczających wielkość dawki należą biegunka i odwodnienie. Większość działań niepożądanych jest odwracalna i można je leczyć objawowo lub wstrzymując leczenie i zmniejszając dawkę.

Supresja szpiku kostnego

U pacjentów leczonych produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną opisywano supresję szpiku kostnego związaną z leczeniem, w tym neutropenię, leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość i pancytopenię. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów z leukopenią w kierunku wystąpienia zakażeń oraz ryzyka innych powikłań neutropenii i prowadzić leczenie zgodne ze wskazaniami (np. podaniem antybiotyków, czynnika stymulującego kolonie granulocytów [G-CSF]). Należy ściśle kontrolować stan pacjentów z małopłytkowością ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia i zmodyfikować dawkowanie zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Podawanie produktu Teysuno u osób będących nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B, u pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność antygeny HBc, ale z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi HBc oraz u pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność antygeny HBs, ale z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi HBs, może skutkować reaktywacją wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Teysuno u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HBV.

Rozpoczęcie leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (w tym osób z czynnym procesem chorobowym) oraz u pacjentów, u których wystąpi pozytywny wynik badania na obecność zakażenia HBV w trakcie leczenia należy skonsultować ze specjalistą w zakresie leczenia chorób wątroby i terapii zapalenia wątroby typu B. Należy ściśle obserwować pacjentów będących nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Teysuno, w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na obecność czynnego zakażenia HBV w trakcie terapii. Następnie, zaleca się monitorowanie czynności wątroby lub markerów wirusowych.

Biegunka

Należy ściśle kontrolować stan pacjentów z biegunką, a w przypadku odwodnienia podać płyny i wyrównać zaburzenia elektrolitowe. Należy stosować profilaktyczne leczenie biegunki zgodnie ze wskazaniami. W przypadku biegunki należy wcześniej rozpocząć typowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid) i podać dożylnie płyny i roztwory elektrolitów. W przypadku biegunki 2. lub wyższego stopnia nasilenia, jeżeli objawy utrzymują się mimo odpowiedniego leczenia, należy tymczasowo przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę.

Odwodnienie

W przypadku odwodnienia i współwystępujących zaburzeń elektrolitowych należy stosować wczesną profilaktykę lub leczenie. W przypadku jadłowstrętu, osłabienia, nudności, wymiotów, biegunki, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i niedrożności przewodu pokarmowego należy kontrolować stan pacjenta w kierunku wystąpienia objawów odwodnienia. Odwodnienie należy energicznie leczyć przez stosowanie nawodnienia i innych odpowiednich metod. W przypadku odwodnienia 2. lub wyższego stopnia nasilenia należy natychmiast wstrzymać leczenie i skorygować odwodnienie. Leczenie można wznowić dopiero po nawodnieniu pacjenta i ustaleniu lub złagodzeniu przyczyn odwodnienia. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie w zależności od etiologii działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Nefrotoksyczność

Leczenie produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną może wiązać się z przemijającym zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego związanym z czynnikami pozanerkowymi (odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe itp.). U pacjentów otrzymujących produkt Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną opisywano działania niepożądane 3. lub wyższego stopnia nasilenia, w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie klirensu kreatyniny, nefropatia toksyczna oraz ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia należy ściśle kontrolować parametry czynnościowe nerek (np. stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny), aby wcześniej wychwycić ewentualne zaburzenia czynności nerek. Jeśli wystąpi zmniejszenie GFR, należy zmniejszyć dawkowanie produktu Teysuno i (lub) cisplatyny zgodnie z tabelą 6 i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające (patrz punkt 4.2).

Odwodnienie i biegunka mogą zwiększać ryzyko toksycznego uszkodzenia nerek pod wpływem cisplatyny. Zgodnie z ChPL cisplatyny należy stosować przewodnienie (diureza wymuszona) w celu zmniejszenia ryzyka toksycznego uszkodzenia nerek przez cisplatynę.

Gimeracyl zwiększa ekspozycję na 5-fluorouracyl (5-FU) przez hamowanie DPD, głównego enzymu rozkładającego 5-FU. Gimeracyl jest wydalany głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), a zatem u pacjentów z niewydolnością nerek dochodzi do zmniejszenia klirensu nerkowego i następowego zwiększenia ekspozycji na 5-FU. Wraz ze zwiększeniem ekspozycji na 5-FU należy oczekiwać nasilenia toksyczności związanej z leczeniem (patrz punkt 5.2).

Ciężka niewydolność nerek

Leczenie produktem Teysuno nie jest zalecane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, ze względu na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony układu krwionośnego i limfatycznego oraz możliwość nieoczekiwanego zwiększenia ekspozycji na 5-FU wskutek zaburzeń czynności nerek. Nie dotyczy to sytuacji, w których korzyści wyraźnie przewyższają zagrożenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Toksyczność oczna

Najczęstsze, związane z leczeniem produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną, zaburzenia dotyczące oka obserwowane w badaniach w Europie/USA obejmowały zaburzenia wytwarzania łez (8,8%), w tym nasilenie łzawienia, suchość oczu i nabytą niedrożność kanalików łzowych (patrz punkt 4.8).

Większość objawów dotyczących oka ulega poprawie po wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego i prawidłowym leczeniu (podanie sztucznych łez, kropli do oczu zawierających antybiotyk, wszczepianie silikonowych lub szklanych rurek do kanalików łzowych lub i (lub) zalecenie korzystania z okularów zamiast szkieł kontaktowych). Należy zadbać o wczesną diagnostykę objawów okulistycznych, w tym zapewnić wczesne konsultacje okulistyczne w przypadku jakichkolwiek przetrwałych lub zaburzających widzenie objawów ocznych, w tym łzawienia lub objawów ze strony rogówki.

Zaburzenia okulistyczne obserwowane podczas leczenia cisplatyną przedstawiono w ChPL cisplatyny.

Leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

U pacjentów otrzymujących doustne pochodne kumaryny w leczeniu przeciwzakrzepowym należy ściśle kontrolować parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikować dawkę leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.5). W badaniach klinicznych stosowanie przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny u pacjentów otrzymujących leczenie Teysuno wiązało się ze zwiększeniem INR oraz ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, skłonnością do krwawień, krwimoczem i niedokrwistością.

Brywudyna

Brywudyny nie wolno podawać jednocześnie z produktem Teysuno. Po wystąpieniu interakcji z kapecytabiną zgłaszano przypadki śmiertelne. Konieczne jest zachowanie przynajmniej 4-tygodniowego odstępu między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem terapii produktem Teysuno. Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki produktu Teysuno (patrz punkty 4.3 i 4.5). W razie przypadkowego podania brywudyny pacjentom leczonym produktem Teysuno należy podjąć skuteczne działania zmniejszające toksyczność produktu Teysuno. Zaleca się natychmiastowe przyjęcie pacjenta do szpitala. Należy rozpocząć wszelkie działania zapobiegające wystąpieniu zakażeń ogólnoustrojowych i odwodnienia.

Leki indukujące DPD

W przypadku ewentualnego skojarzonego stosowania induktora DPD z produktem Teysuno ekspozycja na 5-FU może nie osiągnąć poziomu skuteczności terapeutycznej. Jednak, ponieważ aktualnie nie są znane induktory DPD, nie można ocenić interakcji pomiędzy induktorem DPD i Teysuno.

Niedobór dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD):

Aktywność DPD jest czynnikiem ograniczającym rozkładanie 5-fluorouracylu (patrz punkt 5.2). W związku z tym, pacjenci z niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności zależnej od fluoropirymidyn, w tym na przykład zapalenia jamy ustnej, biegunki, zapalenia błony śluzowej, neutropenii i neurotoksyczności.

Toksyczność związana z niedoborem DPD występuje zazwyczaj podczas pierwszego cyklu leczenia lub po zwiększeniu dawki.

Całkowity niedobór DPD

Całkowity niedobór DPD występuje rzadko (od 0,01% do 0,5% u osób rasy białej). Pacjenci z całkowitym niedoborem DPD są narażeni na duże ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie wolno u nich stosować produktu leczniczego Teysuno (patrz punkt 4.3).

Częściowy niedobór DPD

Ocenia się, iż częściowy niedobór DPD występuje u od 3% do 9% populacji rasy białej. Pacjenci z częściowym niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności. W celu ograniczenia tej toksyczności, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Należy rozważyć uwzględnienie niedoboru DPD jako parametru, który, wraz z innymi rutynowymi działaniami wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Zmniejszenie dawki początkowej może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Jeśli nie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, można zwiększać kolejne dawki, uważnie monitorując stan pacjenta.

Badanie niedoboru DPD

Pomimo braku pewności co do optymalnych metod testowania, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Teysuno zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta. Należy wziąć pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne.

Jeśli nie zrobiono tego wcześniej, zaleca się przeprowadzenie badań u pacjentów, u których

rozważa się zmianę leczenia z innej fluoropirymidyny na produkt leczniczy Teysuno z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy, w celu ustalenia, czy fenotyp DPD i (lub) genotyp mógł odgrywać rolę w wystąpieniu toksyczności na inną fluoropirymidynę.

Charakterystyka genotypowa niedoboru DPD

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedoborem DPD, za pomocą testu można zidentyfikować rzadko występującą mutację genu DPYD.

Całkowity niedobór lub zmniejszenie aktywności enzymatycznej DPD mogą powodować cztery warianty: DPYD c.1905+1G>A [określany także jako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3. Inne, rzadziej występujące warianty, mogą być także związane z występowaniem zwiększonego ryzyka ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności.

Wiadomo, że niektóre homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje w locus genu DPYD (np. połączenie czterech wariantów z co najmniej jednym allelem c.1905+1G>A lub c.1679T>G) powodują całkowity lub niemal całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD.

U niektórych pacjentów z heterozygotycznymi wariantami genu DPYD (w tym warianty c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) podczas leczenia fluoropirymidynami występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności.

Częstość występowania heterozygotycznego genotypu c.1905+1G>A w genie DPYD u rasy białej wynosi około 1%, 1,1% dla wariantów c.2846A>T, 2,6-6,3% dla c.1236G>A/HapB3 i od 0,07 do 0,1% dla c.1679T>G.

Dane dotyczące częstości występowania czterech wariantów DPYD w innych populacjach, niż rasa biała są ograniczone. Obecnie uważa się, że cztery warianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) są praktycznie nieobecne w populacji afrykańskiej (amerykańskiej) lub azjatyckiej.

Charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD

W celu określenia charakterystyki fenotypowej niedoboru DPD, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia endogennego substratu DPD, uracylu w osoczu krwi.

Zwiększone stężenie uracylu, stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Pomimo braku pewności co do progów stężenia uracylu określających całkowity lub częściowy niedobór DPD, należy uznać, że stężenie uracylu we krwi ≥ 16 ng/ml oraz < 150 ng/ml wskazują na częściowy niedobór DPD oraz związane z nim zwiększenie ryzyka wystąpienia toksyczności fluoropirymidyn. Należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 150 ng/ml wskazują na całkowity niedobór DPD, związany z ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności fluoropirymidyn.

Niestabilność mikrosatelitarna (ang. MSI)

Nie prowadzono badań produktu Teysuno wśród pacjentów z rozpoznaniem MSI i raka żołądka. U pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka związek pomiędzy wrażliwością na 5-FU a MSI jest niewyjaśniony, natomiast związek pomiędzy działaniem produktu Teysuno i MSI jest nieznan.

Nietolerancja lub zaburzenia wchłaniania glukozy (galaktozy)

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Leku nie powinni stosować pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi, nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typowym dla populacji północnoskandynawskiej lub zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy.

Inne doustne fluoropirymidyny

Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących produkt Teysuno i inne doustne preparaty

zawierające 5-FU, a zatem nie można stosować produktu Teysuno w zastępstwie innych doustnych preparatów 5-FU.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u osób dorosłych ani u dzieci.

Brywudyna

Opisano istotną klinicznie interakcję między brywudyną a fluoropirymidynami (np. kapecytabiną, 5-fluorouracylem, tegafurem), wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez brywudynę. Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn, może spowodować zgon. Dlatego też brywudyny nie wolno stosować jednocześnie z produktem Teysuno (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy zachować odstęp co najmniej 4 tygodni między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem leczenia produktem Teysuno. Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki produktu Teysuno.

Inne fluoropirymidyny

Przeciwwskazane jest skojarzone stosowanie innych fluoropirymidyn takich jak kapecytabina, 5-FU, tegafur lub flucytosyna ze względu na ryzyko wystąpienia dodatkowych działań toksycznych. Zaleca się zachowanie co najmniej 7-dniowego okresu eliminacji leku pomiędzy stosowaniem produktu Teysuno i innych fluoropirymidyn. Jeśli planuje się zakończenie podawania produktu leczniczego zawierającego fluoropirymidynę i rozpoczęcie stosowania produktu Teysuno, należy przestrzegać okresu eliminacji leku opisanego w ChPL stosowanej fluoropirymidyny.

Inhibitory CYP2A6

Ponieważ CYP2A6 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za konwersję tegafuru do 5 FU, należy unikać stosowania leku o działaniu hamującym na układ CYP2A6 w skojarzeniu z produktem Teysuno (patrz punkt 5.2).

Folinian/kwas foliowy

Brak jest danych dotyczących skojarzonego stosowania kwasu folinowego z produktem Teysuno podawanym z cisplatyną. Jednak metabolity folinianu i kwasu folinowego tworzą potrójny związek z syntazą tymidylanową i monofosforanem fluorodeoksyurydyny (FdUMP), który może nasilać cytotoxycznosc 5-FU. Należy zachować ostrożność, ponieważ wiadomo, że kwas folinowy nasila aktywnosc 5-FU.

Nitroimidazole (w tym metronidazol i mizonidazol)

Brak danych dotyczących skojarzonego stosowania nitromidazoli z produktem Teysuno podawanym z cisplatyną. Nitromidazole mogą jednak zmniejszać klirens 5-FU, zwiększając tym samym stężenie 5-FU w osoczu. Należy zachować ostrożność, ponieważ skojarzone stosowanie może zwiększać toksycznosc produktu Teysuno.

Metotreksat

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania metotreksatu z produktem Teysuno podawanym w skojarzeniu z cisplatyną. Jednak poliglutaminowany metotreksat hamuje syntazę tymidylową i reduktazy dihydrofolianową, przez co może nasilać cytotoxycznosc 5-FU. Należy zachować ostrożność, ponieważ skojarzone stosowanie może zwiększać toksycznosc produktu Teysuno.

Klozapina

Brak danych dotyczących skojarzonego stosowania klozapiny z produktem Teysuno podawanym z cisplatyną. Jednak ze względu na możliwe efekty farmakodynamiczne (mielotoksycznosc) należy zachować ostrożność, ponieważ skojarzone stosowanie może zwiększać ryzyko i nasilenie toksycznosci hematologicznej produktu Teysuno.

Cymetydyna

Brak danych dotyczących stosowania cymetydyny jednocześnie z produktem Teysuno podawanym w skojarzeniu z cisplatyną, jednak skojarzone podawanie może zmniejszać klirens i tym samym zwiększać stężenie 5 FU. Należy zachować ostrożność, ponieważ skojarzone stosowanie może zwiększać toksyczność produktu Teysuno.

Leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

Stwierdzono, że Teysuno nasila działanie leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny. Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania produktu Teysuno i kumarynowych leków przeciwzakrzepowych ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Fenytoina

Podczas skojarzonego stosowania fluoropirymidyny mogą zwiększać stężenie osoczowe i toksyczność fenytoiny. Podczas skojarzonego stosowania produktu Teysuno i fenytoiny zaleca się częste monitorowanie stężenia fenytoiny we krwi/osoczu. W razie potrzeby dawkę fenytoiny należy zmodyfikować zgodnie z ChPL fenytoiny. Jeśli wystąpią objawy toksyczności fenytoiny, należy zastosować odpowiednie działanie.

Inne

Na podstawie danych nieklinicznych stwierdzono, że allopurynol może zmniejszać działanie przeciwnowotworowe przez hamowanie fosforylacji 5-FU, a zatem nie zaleca się skojarzonego stosowania z produktem Teysuno.

Pokarm

Podawanie produktu Teysuno z posiłkami zmniejsza ekspozycję na oteracyl i, w mniejszym stopniu, na gimeracyl (patrz punkt 5.2). Lek należy przyjmować, popijając wodą, co najmniej godzinę przed rozpoczęciem lub godzinę po zakończeniu posiłku (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do prokreacji/ Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas stosowania tego produktu leczniczego.

Pacjenci obu płci muszą stosować środki antykoncepcyjne podczas stosowania produktu Teysuno i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Produkt Teysuno jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3). Zgłaszano przypadki występowania nieprawidłowości u płodu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Podobnie jak w przypadku innych fluoropirymidyn po podaniu produktu Teysuno u zwierząt stwierdzono przypadki śmierci zarodków i działania teratogenne (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu Teysuno, należy przerwać leczenie, wyjaśnić potencjalne zagrożenie dla płodu, oraz rozważyć poradnictwo genetyczne.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu Teysuno jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo czy produkt Teysuno lub jego metabolity przenikają do mleka karmiących matek. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne z badań na zwierzętach wykazały przenikanie Teysuno lub metabolitów do mleka (dodatkowe informacje - patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt karmionych piersią. Podczas przyjmowania preparatu Teysuno należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatiną na płodność u ludzi. W badaniach nieklinicznych nie wykazano ewidentnego wpływu produktu Teysuno na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

Wpływ cisplatyny na płodność, przebieg ciąży i laktację opisano w ChPL tego leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Teysuno w umiarkowany sposób wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń, ponieważ podczas skojarzonego stosowania z cisplatiną często wywołuje zmęczenie, zawroty głowy, pogorszenie ostrości widzenia oraz nudności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatiną opracowano głównie na podstawie danych z badań klinicznych obejmujących 593 pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, którzy otrzymywali ten schemat leczenia. Istnieje również doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu i zastosowaniu u ponad 866 000 pacjentów (głównie z Japonii).

W grupie 593 pacjentów leczonych Teysuno w skojarzeniu z cisplatiną ciężkie działania niepożądane (3. lub wyższy stopień nasilenia i częstość występowania co najmniej 10%) najczęściej obejmowały neutropenię, niedokrwistość i uczucie zmęczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane występujące bardzo często, często i niezbyt często podano na podstawie obserwacji 593 uczestników badań klinicznych leczonych produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatiną. Częstość występowania istotnych medycznie rzadkich i bardzo rzadkich działań niepożądanych oszacowano na podstawie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu w grupie 866 000 pacjentów w Azji (głównie w Japonii), którzy otrzymywali produkt Teysuno. Każdy termin przedstawiono wyłącznie w najczęstszej kategorii występowania, a w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 9. Opisywane działania niepożądane według zmniejszającego się nasilenia w poszczególnych kategoriach częstości występowania.

Układ narządów ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko lub bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Neutropenia z posocznicą, wstrząs septyczny, posocznica, zakażenie, zapalenie płuc, bakteriemia, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie dróg moczowych, zapalenie gardła, zapalenie nosa i gardła, nieżyt nosa, zakażenie zębów, kandydoza jamy ustnej, opryszczka, zanokcica, czyrak	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Krwotok z guza, ból nowotworowy	

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość	Gorączka neutropeniczna, limfopenia	Pancytopenia, wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie INR, hypoprotrombinemia, skrócenie czasu protrombinowego, granulocytoza, leukocytoza, eozynofilia, limfocytoza, zmniejszenie lub zwiększenie liczby monocytów, trombocytomia	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			Krwotok z nadnerczy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Odwodnienie, hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hypoalbuminemia, hiperkaliemia	Hiperglikemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, hipofosfatemia, hipermagnezemia, dna moczanowa, hipoproteinemia, hiperglobulinemia, hiperlipidemia, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Niepokój, stan splątania, zaburzenia osobowości, omamy, depresja, lęk, osłabienie popędu płciowego, zahamowanie zachowań seksualnych	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	Incydent naczyniowo-mózgowy, zawał mózdzku, zaburzenia krążenia mózgowego, drgawki, udar niedokrwieny, omdlenia, niedowład połowiczny, afazja, ataksja, encefalopatia metaboliczna, utrata świadomości, zapalenie nerwu słuchowego, zaburzenia pamięci, zaburzenia równowagi, senność, drżenie, brak smaku, omamy węchowe, pieczenie, mrowienie	Leukoencefalopatia, całkowita utrata węchu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, choroby oczu, choroba rogówki ^b	Odczyn alergiczny oka, opadanie powieki, rumień powieki	
Zaburzenia ucha i błędnika		Uszkodzenie słuchu, głuchota	Zawroty głowy, przekrwienie ucha, dolegliwości uszne	
Zaburzenia dotyczące serca			Niewydolność serca, ostry zawał serca, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, dławica piersiowa, migotanie komór, tachykardia, kołatania serca	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica tętnicy biodrowej, wstrząs hipowolemiczny, zakrzepica tętnic kończyn dolnych, zakrzepica, nagłe zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył miednicy, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył powierzchownych, hipotonia ortostatyczna, krwiał, przekrwienie, uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, krwawienie z nosa, czkawka, kaszel	Zatorowość płucna, krwotok z dróg oddechowych, duszność wysiłkowa, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa, rumień gardła, alergiczny nieżyt nosa, bezgłos, kaszel z odpluwaniem, zatkanie nosa	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jamy ustnej, choroba zapalna	Perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie przelyku, zakażenie przewodu pokarmowego, niedrożność porażenna jelit, obstrukcja przewodu pokarmowego, wodobrzusze, obrzęk	Ostre zapalenie trzustki, niezakaźne zapalenie jelit

		przewodu pokarmowego, wzdęcia, bóle brzucha, zaburzenia połykania, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, suchość w ustach	warg, skurcz przełyku, wrzód żołądka, choroba refluksowa przełyku, refluksowe zapalenie błony śluzowej żołądka, zwłóknienie pozaotrzewnowe, zaburzenia przewodu pokarmowego, krwawienia z odbytu, guzki krwawnicze, nadmierne wydzielanie śliny, odruchy wymiotne, zaburzenia gruczołów ślinowych, zapalenie warg, aerofagia, odbijanie, ból języka, ból w jamie ustnej, kruchość zębów	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy	Ostra niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka, przebarwienia skóry, suchość skóry, świąd, łysienie	Wysypka ze złuszczeniem, złuszczenie skóry, rumień wędrujący martwiczy, pęcherze z krwistą treścią, alergiczne zapalenie skóry, reakcje skórne, trądzikowe zapalenie skóry, rumień, zwiększona skłonność do siniaczenia, plamica, nadmierna potliwość, nocne poty, zanik paznokci, zaburzenia pigmentacji, przebarwienia skóry, nadmierne owłosienie	Toksyczna martwica naskórka, zespół Stevensa i Johnsona, nadwrażliwość na światło słoneczne, zaburzenia paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni i kości	Skurcze mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, ból szyi, bóle kostne, obrzęk stawów, uczucie dyskomfortu w kończynach, sztywność mięśni, osłabienie siły mięśniowej	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Nefropatia toksyczna, skąpomocz, krwimocz, niedomoga nerek, częstomocz, zmniejszenie lub zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji, tkliwość piersi, ból brodawek sutkowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, astenia	Zapalenie błon śluzowych, gorączka, zmniejszenie masy ciała, obrzęk tkanek obwodowych, dreszcze	Niewydolność wielonarządowa, zmniejszenie wydolności fizycznej, ból, obrzęk, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, uogólnione obrzęki, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy lub zlokalizowany, zwiększenie masy ciała, wczesne uczucie sytości, uczucie zimna, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Uraz, błąd dawkowania leku	
<p>^a Działania niepożądane kategorii „Badania diagnostyczne” w klasyfikacji układów narządów włączono do kategorii odpowiadających poszczególnym układom narządów. Kilka preferowanych terminów MedDRA, które uznano za zbliżone klinicznie, zgrupowano w jeden element. ^b w tym uszkodzenie nabłonka rogówki, erozja rogówki, uszkodzenie rogówki, zmętnienie rogówki, perforacja rogówki, zapalenie rogówki, punktikowe zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki, niedobór komórek macierzystych rąbka rogówki, zmniejszenie ostrości wzroku, upośledzenie wzroku, niewyraźne widzenie.</p>				

Inne badania kliniczne produktu Teysuno stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną

W japońskich badaniach produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną stosowano inne dawki i schematy dawkowania niż podane w niniejszym protokole, jednak uzyskano podobny profil bezpieczeństwa: najczęstsze działania toksyczne obejmowały objawy ze strony układu krwiotwórczego, pokarmowego oraz zmęczenie i jadłowstręt.

Doświadczenie w grupie chorych na raka żołądka po wprowadzeniu do obrotu

Profil bezpieczeństwa produktu Teysuno w zakresie bezpieczeństwa farmakologicznego oceniano w Japonii w grupie 4 177 pacjentów leczonych Teysuno z powodu zaawansowanego raka żołądka, w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu do obrotu. Uzyskano wyniki zbliżone do poprzednich badań sprzed rejestracji leku: główne działania niepożądane obejmowały leukopenię, jadłowstręt i nudności lub wymioty.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Teysuno u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, u których dalsze leczenie inną fluoropirymidyną nie jest możliwe z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy

W podgrupie 53 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, uczestniczących w badaniu obserwacyjnym, obejmującym 200 pacjentów z różnymi guzami litymi, u większości pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (92%), u których wystąpiło toksyczne działanie na układ sercowo-naczyniowy podczas chemioterapii opartej na kapecytabinie lub 5-FU, można było bezpiecznie zmienić leczenie na S-1 i kontynuować je. Nawrotowe, toksyczne działanie na układ sercowo-naczyniowy (stopień 1.) obserwowano u 8% pacjentów.

Inne działania niepożądane obserwowane podczas leczenia S-1 w tej podgrupie pacjentów obejmowały toksyczność hematologiczną stopnia 3.-4. u 8% pacjentów i niehematologiczne działania niepożądane stopnia 2.-4. u 36% pacjentów (neuropatia 15%, zakażenie 7%, incydent zakrzepowo-zatorowy 6%, biegunka 4 %, nudności 2%, zespół dłoniowo-podeszwowy 2%).

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym, obejmującym 47 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami pochodzących z holenderskiego rejestru raka jelita grubego (PLCRC) przechodzących na leczenie S-1 z powodu wywołanego kapecytabiną zespołu dłoniowo-podeszwowego (n=36) lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy (n=10), stopień nasilenia zespołu dłoniowo-podeszwowego zmniejszył się lub objawy ustąpiły całkowicie podczas leczenia S-1 i nie zgłoszono ani jednego przypadku nawrotu toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy u żadnego z 10 pacjentów, u których zmieniono leczenie na S-1 z powodu wystąpienia działań niepożądanych na układ sercowo-naczyniowy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania toksyczne obejmujące narząd wzroku

Poniżej przedstawiono sposób łączenia w jedną kategorię działań toksycznych obejmujących narząd wzroku. Jedyne działaniem niepożądane w 3. lub większym stopniu nasilenia było zmniejszenie ostrości widzenia.

- Zaburzenia widzenia obejmują następujące działania niepożądane: niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, wrażenie widzenia błysków światła, zmniejszenie ostrości widzenia i ślepotę;
- Zaburzenia łzawienia obejmują następujące działania niepożądane: zwiększone łzawienie, suchość oczu oraz niedrożność kanalików łzowych;
- Zaburzenia oka obejmują następujące działania niepożądane: świąd, przekrwienie gałki ocznej, podrażnienie oczu, choroby oczu oraz uczucie ciała obcego w oku.

Neuropatia

U pacjentów leczonych produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną opisywano neuropatię ośrodkową i obwodową. Określenie neuropatia obwodowa obejmuje następujące zgłaszane działania niepożądane: obwodowa neuropatia czuciowa, parestezje, osłabienie czucia, neuropatia obwodowa, polineuropatia, neurotoksyczność i zaburzenia czucia.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

W badaniu FLAGS porównującym bezpieczeństwo stosowania u 71 pacjentów w wieku ≥ 70 lat (osoby w podeszłym wieku) i 450 pacjentów w wieku < 70 lat leczonych Teysuno w skojarzeniu z cisplatiną wykazano, że wszystkie działania niepożądane w 3. lub wyższym stopniu nasilenia (62% vs. 52%), wszystkie poważne działania niepożądane (30% vs. 19%) oraz przedwczesne odstawienie leku z powodu działań niepożądanych produktu Teysuno i cisplatin (21% vs. 12%) występowały częściej w grupie pacjentów w wieku ≥ 70 lat. W farmakokinetycznych badaniach populacyjnych wykazano, że ekspozycja na 5-FU wykazywała również tendencję zwykłą u pacjentów w starszym wieku, jednak wzrost ekspozycji mieścił się w granicach zmienności osobniczej. Obserwowane zmiany związane z wiekiem przypisywano zmianom czynności nerek wyrażanym za pomocą klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2).

Płeć

W badaniu FLAGS nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa leczenia pomiędzy mężczyznami ($n = 382$) i kobietami ($n = 139$).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.2)

W badaniach FLAGS przeprowadzono porównanie 218 pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek na początku badania (CrCl 51-80 ml/min) oraz 297 pacjentów z prawidłową czynnością nerek na początku badania (CrCl > 80 ml/min) leczonych produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatiną. Wykazano brak istotnych klinicznie różnic w zakresie bezpieczeństwa u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek i pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

W badaniu przeprowadzonym na grupie pacjentów z niewydolnością nerek najczęściej opisywane działania niepożądane we wszystkich cyklach leczenia obejmowały: biegunkę (57,6%), nudności (42,4%), wymioty (36,4%), zmęczenie (33,3%) i niedokrwistość (24,2%).

W tym badaniu 7 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek otrzymywało produkt Teysuno w dawce 20 mg/m² dwa razy na dobę a 7 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek — w dawce 20 mg/m² raz na dobę. W 1. cyklu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek nie obserwowano toksyczności ograniczającej wielkość dawki. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego we wszystkich cyklach wynosiła 28,6% w grupie pacjentów z umiarkowaną i 44,4% w grupie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

W przypadku 1 pacjenta z grupy pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, z powodu działań niepożądanych (biegunka w 2 stopniu nasilenia), które wystąpiły w 11 cyklu leczenia, dawkę produktu Teysuno zmniejszono do 13,2 mg/m² raz na dobę na początku 12 cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań produktu Teysuno w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatiną w populacji dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

U pacjenta, który przyjął największą pojedynczą dawkę produktu Teysuno (1400 mg), wystąpiła leukopenia (3. stopnia). Zgłaszano następujące objawy ostrego przedawkowania: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych, podrażnienie przewodu pokarmowego, krwawienie, depresję szpiku i niewydolność oddechową. Leczenie farmakologiczne przedawkowania powinno obejmować

typowe leczenie i metody wspomagające mające na celu skorygowanie objawów klinicznych i zapobieganie ewentualnym powikłaniom.

Nie jest znana odtrutka skuteczna w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity; Kod ATC: L01BC53.

Mechanizm działania

Teysuno jest doustnym produktem leczniczym pochodnym fluoropirymidyny o działaniu przeciwnowotworowym. Produkt złożony, zawiera stałe proporcje trzech substancji aktywnych: tegafuru (substancja metabolizowana po wchłonięciu do 5-FU o działaniu przeciwnowotworowym), gimeracylu (inhibitor DPD zapobiegający rozkładowi 5-FU) oraz oteracylu (inhibitor fosforybozylotransferazy orotanowej [OPRT] zmniejszający aktywność 5-FU w prawidłowej błonie śluzowej żołądka i jelit. Proporcje substancji czynnych tegafuru, gimeracylu i oteracylu dobrano w stosunku molarnym 1: 0,4 :1, aby zapewnić optymalną ekspozycję na 5-FU i działanie przeciwnowotworowe i jednocześnie ograniczyć działania toksyczne 5-FU.

Tegafur jest prekursorem leku 5-FU o dobrej dostępności biologicznej. Po podaniu doustnym tegafur jest stopniowo przekształcany do 5-FU, głównie w układzie enzymatycznym CYP2A6 w wątrobie. 5-FU jest metabolizowany przez wątrobowy enzym DPD i aktywny w komórkach przez fosforylację do aktywnego metabolitu monofosforanu 5-fluoro-deoksyurydyny (FdUMP). FdUMP i zredukowany kwas foliowy wiążą się z syntazą tymidylową, tworząc potrójny związek kompleksowy hamujący syntezę DNA. Poza tym trifosforan 5-fluorouracydyny (FUTP) zostaje wbudowany do RNA przez co zaburza funkcje RNA.

Gimeracyl spowalnia metabolizm 5-FU przez odwracalne i selektywne hamowanie DPD, głównego enzymu rozkładającego 5-FU, co prowadzi do uzyskania większego stężenia 5-FU w osoczu po mniejszej dawce tegafuru.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że po podaniu doustnym duże stężenia oteracylu są dystrybuowane do tkanek przewodu pokarmowego, natomiast we krwi i tkance nowotworowej stężenia były znacznie mniejsze.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu ze zwiększaniem dawkowania porównywano tolerancję 5-FU w produkcie Teysuno i produkcie zawierającym tegafur i gimeracyl (bez oteracylu). W drugiej grupie, niestosującej oteracylu, nie udało się uzyskać poziomu dawkowania 25 mg/m² ze względu na objawy toksyczności ograniczające dawkę (biegunka w 3. stopniu nasilenia u 2 pacjentów oraz nagłe zatrzymanie krążenia u 1 pacjenta). Profil farmakokinetyczny 5-FU był podobny niezależnie od obecności lub braku oteracylu.

Maksymalne średnie stężenie 5-FU w osoczu (C_{max}) i pole pod krzywą stężenie-czas (AUC) były około 3 razy większe po podaniu produktu Teysuno niż po podaniu jedynie tegafuru mimo 16-krotnie mniejszej dawki w produkcie Teysuno (50 mg tegafuru) w porównaniu z tegafurem w dawce 800 mg stosowanym w monoterapii. Uważa się, że za przedstawione różnice odpowiada hamowanie DPD przez gimeracyl. Maksymalne stężenie uracylu w osoczu obserwowano w 4. godzinie od podania. Stężenie powracało do wartości początkowych po około 48 godz. od podania dawki, co wskazuje na odwracalne hamowanie DPD przez gimeracyl.

W jednym z badań nie stwierdzono wpływu produktu Teysuno na repolaryzację serca u chorych na zaawansowanego raka, zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Konwencji ds. Harmonizacji (ICH). Nie stwierdzono powtarzalnego związku pomiędzy wartościami bezwzględnych odstępów QTcF lub zmianą od wartości początkowych a maksymalnym stężeniem osoczym składników produktu

Teysuno.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aktualny schemat leczenia opracowano w badaniu I fazy, na podstawie oceny grup otrzymujących Teysuno i cisplatynę w dawkach 30 mg/m² i 60 mg/m² (toksyczność ograniczająca dawkę: zmęczenie, biegunka i odwodnienie), 25 mg/m² i 60 mg/m² oraz 25 mg/m² i 75 mg/m². Mimo braku toksyczności ograniczającej dawkę w ostatniej grupie nie stosowano dawek cisplatyny powyżej 75 mg/m².

W badaniu III fazy FLAGS nie stwierdzono związku pomiędzy AUC dla 5-FU (grupa stosująca produkt Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną) oraz stężeniem 5-FU (grupa stosująca 5-FU z cisplatyną) podczas 1 cyklu oraz parametrów całkowitego okresu przeżycia (OS) lub okresu przeżycia do progresji choroby (PFS).

Przeprowadzono badanie fazy I w celu oceny farmakokinetyki składników i metabolitów produktu Teysuno u pacjentów z chorobą nowotworową i zaburzeniem czynności nerek oraz pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Aktywność przeciwnowotworową leczenia mierzono za pomocą wskaźnika „najlepsza ogólna odpowiedź nowotworu na leczenie”. U większości (70,4%) pacjentów stwierdzono stabilny przebieg choroby (na podstawie oceny badacza w oparciu o kryteria RECIST), natomiast u 29,6% najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie miała postać progresji choroby.

W pierwszym cyklu leczenia nie obserwowano toksyczności ograniczającej dawkę.

Zaawansowany rak żołądka

Dane z wieloośrodkowego, międzynarodowego (z wyłączeniem państw azjatyckich) badania III fazy prowadzonego z grupą kontrolną i randomizacją metodą otwartej próby w grupie 1029 pacjentów (FLAGS) potwierdzają zasadność stosowania produktu Teysuno w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. W badaniu FLAGS w grupie 521 pacjentów leczono produktem Teysuno (25 mg/m² doustnie dwa razy na dobę przez 21 dni, następnie 7-dniowa przerwa) w skojarzeniu z cisplatyną (75 mg/m² we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie). W badaniu porównywano aktualny schemat dawkowania oraz dawkowanie 5-FU (1000 mg/m²/24 godz. w ciągłym wlewie dożylnym w dniach 1-5 co 4 tygodnie) w skojarzeniu z cisplatyną (100 mg/m² we wlewie dożylnym w 1. dniu co 4 tygodnie) w grupie 508 pacjentów. Charakterystyki pacjentów są umieszczone w tab. 10.

Tabela 10. Dane demograficzne oraz podstawowa charakterystyka pacjentów w badaniu FLAGS

	Teysuno + Cisplatyna 75 mg/m² (n=521)	5-FU + Cisplatyna 100 mg/m² (n=508)
Płeć, n (%)		
Męska	382 (73)	347 (68)
Żeńska	139 (27)	161 (32)
Wiek, lata		
Średnia (Przedział wiekowy)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
Biała	447 (86)	438 (86)
Murzyn lub Afroamerykanin	5 (1.0)	7 (1.4)
Azjata	4 (0.8)	4 (0.8)
Indianin lub rodowici mieszkańcy Alaski	4 (0.8)	6 (1.2)
Inni	61 (12)	53 (10)
Skala ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Umieszczenie ogniska pierwotnego, n (%)		
Żołądek	438 (84)	417 (82)
Wpust żołądka	82 (16)	88 (17)
Obie możliwości	1 (0.2)	3 (0.6)
Zmiany przerzutowe, n (%)		
≥2 miejsca przerzutu	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Pod względem OS produkt Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną był co najmniej równoważny (non-inferior) 5-FU w skojarzeniu z cisplatyną (patrz tabela 11). W czasie pierwotnej analizy, mediana OS w grupie leczonych pacjentów wynosiła 18,3 miesiący.

Tabela 11. Całkowity okres przeżycia oraz okres przeżycia do progresji choroby w badaniu FLAGS

Populacja	Teysuno + Cisplatyna		5-FU + Cisplatyna		Hazard względny [95% CI]
	n	Średni okres przeżycia [95% CI], miesiące	n	Średni okres przeżycia [95% CI], miesiące	
Całkowity okres przeżycia					
Analiza zgodna z intencją leczenia	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Badanie FLAGS	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Okres przeżycia do progresji choroby					
Badanie FLAGS	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

CI = przedział ufności; Badanie FLAGS (Full analysis set) = wszyscy leczeni pacjenci, objęci randomizacją (analiza populacji)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zrezygnowała z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu Teysuno we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży z rozpoznaniem gruczolakoraka żołądka (Informacje na temat stosowania u dzieci - patrz punkt 4.2).

Rak jelita grubego i odbytnicy z przerzutami po zmianie leczenia na produkt Teysuno, gdy dalsze leczenie inną fluoropirymidyną nie jest możliwe z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy.

W europejskim badaniu obserwacyjnym, obejmującym 200 pacjentów, u których z powodu wystąpienia toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy zmieniono leczenie oparte na 5-FU lub kapecytabinie na leczenie produktem Teysuno, występuje podgrupa pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (n=53). W tej podgrupie, u większości pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (92%), można było bezpiecznie zmienić leczenie na S 1 i kontynuować je, niezależnie od zastosowanego leczenia skojarzonego. Nawrotowe toksyczne działanie na układ sercowo-naczyniowy (stopnia 1.) obserwowano u 8% pacjentów. Dzięki tej zmianie 100% pacjentów mogło ukończyć planowaną chemioterapię. Ponadto, w przypadku pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami mediana całkowitego przeżycia wyniosła 26 miesiący (95% CI 22-31), z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wynoszącym 12%.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym obejmującym 47 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami pochodzących z holenderskiego rejestru raka jelita grubego (PLCRC) zmieniających na leczenie S-1 z powodu wywołanego kapecytabiną zespołu dłoniowo-podeszwowego (n=36) lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy (n=10), mediana czasu od rozpoczęcia leczenia kapecytabiną do pierwszej udokumentowanej progresji choroby po rozpoczęciu leczenia S-1 wyniosła 414 dni (95% przedział ufności 332-568 dni).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono trzy badania oceniające farmakokinetykę (PK) dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną oraz 18 badań PK oceniających monoterapię w poszczególnych schematach dawkowania. Wszystkie badania objęły pacjentów z rozpoznaniem nowotworów.

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki Teysuno 50 mg (w przeliczeniu na zawartość tegafuru) (około 30 mg/m² na podstawie typowych wartości pc. 1,56-2,10 m²; n=14), mediany T_{max} u mężczyzn dla poszczególnych składników produktu Teysuno (tegafur, gimeracyl i oteracyl) wynosiły odpowiednio 0,5, 1,0 i 2,0 godz. a średnie ± odchylenie standardowe (SD) AUC_{0-inf} oraz C_{max} odpowiednio 14595 ± 4340 ng.godz./ml i 1762 ± 279 ng/ml dla tegafuru, 1884 ± 640 ng.godz./ml i 452 ± 102 ng/ml dla gimeracylu oraz 556 ± 281 ng.godz./ml i 112 ± 52 ng/ml dla oteracylu. Mediana T_{max} dla 5-FU wyniosła 2,0 godz., średnia wartość AUC_{0-inf} 842 ± 252 ng.godz./ml i 174 ± 58 ng/ml. Po 10 godzinach od podawania dawki stwierdzano mierzalne poziomy tegafuru, gimeracylu, oteracylu i 5-FU. Stan stacjonarny ustala się najpóźniej do 8. dnia po podaniu dawki 30 mg/m² tegafuru, gimeracylu i oteracylu.

Po podaniu wielu dawek (30 mg/m², w przeliczeniu na zawartość tegafuru, dwa razy na dobę) przez 14 dni, n=10) mediana T_{max} tegafuru, gimeracylu i oteracylu wynosiła odpowiednio 0,8; 1,0 i 2,0 godz., a średnie wartości ±SD AUC_(0-12h) oraz C_{max} odpowiednio 19967 ± 6027 ng.godz./ml i 2970 ± 852 ng/ml dla tegafuru, 1483 ± 527 ng.godz./ml i 305 ± 116 ng/ml dla gimeracylu oraz 692 ± 529 ng.godz./ml i 122 ± 82 ng/ml dla oteracylu. Mediana T_{max} dla 5-FU wyniosła 2,0 godz., średnia wartość AUC_(0-12h) 870 ± 405 ng.godz./ml i 165 ± 62 ng/ml.

Po podaniu produktu Teysuno podczas posiłku obserwowano zmniejszenie AUC_{0-inf} oteracylu o około 71% a gimeracylu o około 25% w porównaniu do stosowania na czczo. Skojarzone stosowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI) zmniejszało, choć nie całkowicie, wpływ posiłków na profil farmakokinetyczny oteracylu. Po posiłku następowało 15% zmniejszenie AUC_{0-inf} 5-FU w stosunku do wartości obserwowanych na czczo. Ekspozycja na tegafur nie zależała od posiłków (dowodzi to braku zależności od posiłków).

Średnie wartości AUC_{0-inf} i C_{max} dla 5-FU były około 3-krotnie większe po podaniu produktu Teysuno (w dawce równoważnej 50 mg tegafuru) niż po podaniu tegafuru w monoterapii (800 mg). Z kolei AUC_{0-inf} i C_{max} dla metabolitu 5-FU α-fluoro-β-alaniny (FBAL) były około 15-22-krotnie mniejsze po podaniu produktu Teysuno niż po podaniu tegafuru.

Oteracyl, składnik preparatu Teysuno, nie wpływał na profil farmakokinetyczny 5-FU, tegafuru, gimeracylu, FBAL ani uracylu, natomiast gimeracyl nie wpływał na profil farmakokinetyczny tegafuru.

Dystrybucja

Wiązanie oteracylu, gimeracylu, 5-FU i tegafuru z białkami wynosi odpowiednio 8,4%, 32,2%, 18,4% i 52,3%. Wiązanie z białkami w surowicy krwi ludzkiej nie zależy od stężenia w zakresie 0,1 do 1,0 µg/ml (oteracyl, gimeracyl, 5-FU) oraz 1,2-11,8 µg/ml (tegafur).

Brak danych klinicznych na temat dystrybucji składników produktu Teysuno znakowanych izotopami radioaktywnymi. Brak danych na temat dożylnego podawania produktu Teysuno ludziom, jednak objętość dystrybucji można w przybliżeniu oszacować na podstawie danych dotyczących pozornej objętości dystrybucji i wydalania leku z moczem na poziomie 16 l/m², 17 l/m² i 23 l/m² odpowiednio dla tegafuru, gimeracylu i oteracylu.

Metabolizm

Głównym szlakiem metabolicznym biotransformacji tegafuru jest rozkład do 5-FU przez układ enzymatyczny CYP2A6 w wątrobie. Gimeracyl zachowuje stabilność w ekstrakcie z ludzkiej wątroby (frakcja S9) w obecności soli litu 5'-fosfosiarczanu 3'-fosforanu adenozy (PAPS; kofaktor dla sulfotransferazy) lub fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH). Na podstawie wyników badań *in vitro* ustalono, że część oteracylu nie jest enzymatycznie rozkładana do 5-azauracylu (5-AZU) w soku żołądkowym, a w dalszych częściach przewodu pokarmowego zostaje przekształcona w kwas cyjanurowy (CA). 5-AZU i CA nie hamują aktywności enzymatycznej OPRT. Ze względu na niewielką przepuszczalność jedynie niewielka ilość oteracylu jest metabolizowana w wątrobie.

W badaniach *in vitro* w mikrosomach ludzkiej wątroby wykazano, że tegafur, gimeracyl ani oteracyl nie wykazują istotnego działania hamującego wobec badanych izoenzymów układu enzymatycznego cytochromu P450 (tj. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4).

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem pierwotnych hodowli ludzkich hepatocytów wykazano, że tegafur (0,7-70 μM), gimeracyl (0,25/02 μM) i oteracyl (0,04/04 μM) powodują niewielką indukcję lub nie powodują indukcji aktywności metabolicznej układów enzymatycznych CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A 4/5.

W badaniach klinicznych, w których oceniano aktywność DPD na podstawie stężenia uracylu w osoczu, po podaniu pojedynczej dawki 800 mg tegafuru nie stwierdzono istotnych zmian osoczkowego stężenia uracylu, natomiast po podaniu pojedynczej dawki produktu Teysuno osoczkowe stężenie uracylu znacznie wzrosło ze względu na hamowanie aktywności DPD przez gimeracyl. Po podaniu produktu Teysuno w dawce pojedynczej (50 mg) i dawkach wielokrotnych (30 mg/m²) dwa razy na dobę maksymalne stężenia uracylu u ludzi obserwowano po około 4 godzinach od podania dawki, co świadczy o hamowaniu aktywności DPD. Podobny hamujący efekt występował po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Stężenie uracylu w osoczu powróciło do poziomu wyjściowego po około 48 godzinach od podania, co wskazuje na przemijającą charakterystykę hamowania DPD przez gimeracyl.

Eliminacja leku

Pozorny okres półtrwania ($T_{1/2}$) fazy eliminacji 5-FU po podaniu produktu Teysuno (zawierającego tegafur, prekursor 5-FU) był dłuższy (około 1,6-1,9 godz.) niż analogiczny parametr dla 5-FU podawanego dożylnie, cytowany we wcześniejszych publikacjach (10-20 minut). Po podaniu pojedynczej dawki produktu Teysuno, $T_{1/2}$ tegafuru wynosił 6,7-11,3 godz., $T_{1/2}$ gimeracylu 3,1-4,1 godz. a $T_{1/2}$ oteracylu 1,8-9,5 godz.

Stwierdzono, że po podaniu pojedynczej dawki produktu Teysuno z moczem w postaci niezmienionej usuwane jest około 3,8-4,2% dawki tegafuru, 65-72% dawki gimeracylu i 3,5-3,9% oteracylu. Analiza metabolitów wykazała, że 9,5-9,7% podanej dawki tegafuru wydalą się z moczem w postaci 5-FU, a około 70-77% w postaci FBAL, co odpowiada około 83-91% podanej dawki produktu Teysuno (łącznie ilość tegafuru + 5-FU + FBAL). Po podaniu produktu Teysuno nie stwierdzono wpływu gimeracylu na klirens tegafuru, FBAL i 5-FU w porównaniu ze stosowaniem tegafuru w monoterapii.

Liniowość (brak liniowości)

W japońskim badaniu I fazy z pięcioma grupami dawkowania od 25 do 200 mg/kg stwierdzono proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji na tegafur, gimeracyl i oteracyl, jednak zwiększenie ekspozycji na 5-FU było większe niż wynikałoby to proporcjonalnie z samego zwiększenia dawki tegafuru.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

W populacyjnym badaniu farmakokinetycznym (PK) w grupie 315 pacjentów oceniano zależności między składnikami i metabolitami produktu Teysuno na różne czynniki, w tym płeć, wiek, dietę, pochodzenie etniczne (rasa kaukaska vs rasa azjatycka), czynność nerek i czynność wątroby. Głównym czynnikiem warunkującym ekspozycję na gimeracyl i 5-FU była czynność nerek oceniana na podstawie klirensu kreatyniny. Pogarszaniu się czynności nerek towarzyszyło zwiększenie ekspozycji na 5-FU w stanie stacjonarnym. Wykazano również, że tendencja w zakresie zmian farmakokinetyki produktu Teysuno z wiekiem jest związana ze zmianami czynności nerek mierzonymi na podstawie klirensu kreatyniny.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

W badaniach I fazy oceniających monoterapię produktem Teysuno w dawce 30 mg/m² dwa razy na dobę (maksymalna tolerowana dawka w monoterapii) oraz farmakokinetykę składników i metabolitów w grupie pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (CrCl 51-80 ml/min) stwierdzono zwiększenie średniej AUC_{0-inf} 5-FU w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (CrCl

>80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min), którzy otrzymali dawkę zmniejszoną do 20 mg/m² dwa razy na dobę nie wykazano istotnego zwiększenia średniego AUC_{0-inf} 5-FU w porównaniu z grupą zdrowych pacjentów. Analiza po zwiększeniu ekspozycji na 5-FU u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek w cytowanym badaniu oraz wyniki symulacji w analizie populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazują, że dawka produktu Teysuno 25 mg/m² dwa razy na dobę u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek umożliwia osiągnięcie podobnego osoczowego stężenia 5-FU jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek otrzymujących dawkę 30 mg/m² dwa razy na dobę w monoterapii oraz pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek otrzymujących dawkę 20 mg/m² dwa razy na dobę.

Po zmniejszeniu dawki produktu Teysuno do 20 mg/m² raz na dobę w grupie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) wartości AUC_{0-inf} po podaniu pojedynczej dawki oraz AUC_{0-τ} po podaniu wielu dawek 5-FU były około 2-krotnie większe w grupie z ciężką niewydolnością nerek niż w grupie z prawidłową czynnością nerek otrzymującej dawkę 30 mg/m² dwa razy na dobę. W związku z tym, w tych grupach należy oczekiwać porównywalnej dobowej ekspozycji na 5-FU, ponieważ dobową ekspozycją w grupie z ciężką niewydolnością nerek była oceniana na podstawie dawkowania produktu Teysuno raz na dobę, natomiast ekspozycja w grupie z prawidłową czynnością nerek — na podstawie podawania produktu Teysuno dwa razy na dobę. Należy jednak zauważyć, że ekspozycja na 5-FU może być zmienna i nieoczekiwanie większa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, ze względu na okresowe wahania czynności tego narządu.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie stwierdzono istotnych różnic AUC między 5-FU, tegafurem, gimeracylem lub oteracylem po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych produktu Teysuno 30 mg/m² dwa razy na dobę u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie C_{max} 5-FU i gimeracylu w grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z pacjentami zdrowymi. Podobnej różnicy nie obserwowano jednak w przypadku stosowania dawek powtarzanych.

Wpływ rasy pacjenta

W badaniu fazy I oceniano farmakokinetykę monoterapii produktem Teysuno wśród pacjentów rasy azjatyckiej (Chiny i Malezja) oraz kaukaskiej (USA). AUC₀₋₁₂ tegafuru była większa wśród pacjentów rasy azjatyckiej aniżeli u pacjentów rasy kaukaskiej, co potwierdza mniejszą aktywność CYP2A6 wśród pacjentów rasy azjatyckiej. Wartości AUC₀₋₁₂ dla gimeracylu i uracylu były porównywalne w obu grupach, co sugeruje, że hamowanie aktywności DPD było zbliżone u przedstawicieli obu grup. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy ekspozycji na 5-FU pomiędzy obiema grupami. AUC₀₋₁₂ dla oteracylu wśród przedstawicieli rasy azjatyckiej było o połowę mniejsze niż wśród osób rasy kaukaskiej, jednak różnica nie była statystycznie istotna ze względu na dużą zmienność.

Badania obejmujące pacjentów w Japonii sugerują wpływ polimorfizmu układu enzymatycznego CYP2A6*4 na farmakokinetykę produktu Teysuno. Wprawdzie warianty CYP2A6 są związane ze zmiennością farmakokinetyczną tegafuru, jednak AUC gimeracylu (zależna od czynności nerek), jest kluczowym czynnikiem narzucającym zmienność farmakokinetyczną 5-FU. W badaniu III fazy (FLAGS) AUC tegafuru była istotnie większa u pacjentów z allelem CYP2A6*4, jednak nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem AUC 5-FU ani częstości występowania działań niepożądanych. Dlatego wydaje się, że różnice dotyczące polimorfizmu CYP2A6 u przedstawicieli rasy kaukaskiej i azjatyckiej nie stanowią istotnego wyznacznika różnic w MTD między tymi populacjami. Jednak ograniczone dane na temat genotypu układu enzymatycznego CYP2A6*4/*4 genotypu w populacji pacjentów w Japonii leczonych produktem Teysuno sugerują znacznie mniejsze stężenia 5-FU w tej subpopulacji. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania w subpopulacji pacjentów w Japonii. Allel genu CYP2A6*4 występuje rzadko wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych produktu Teysuno wśród dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności wielokrotnych dawek u szczurów, psów i małp obserwowano zmiany towarzyszące zazwyczaj stosowaniu produktów leczniczych o działaniu przeciwnowotworowym: objawy toksyczności w populacjach szybko dzielących się komórek, np. niedokrwistość, spadek odporności i zaburzenia układu pokarmowego, zaburzenia spermatogenezy i zanik męskich oraz żeńskich narządów rozrodczych.

Stwierdzano różnorodne zaburzenia dermatologiczne u szczurów (rogowacenie poduszek łap i ogona) i psów (tworzenie nadżerek i wykwitów pokrytych skorupą) otrzymujących leczenie produktem Teysuno. Po podaniu powtarzanych dawek obserwowano również odwracalne przebarwienia skóry i zmętnienie rogówki u psów oraz zaćmę u szczurów.

Wydaje się, że produkt Teysuno nie wpływa na płodność samców i samic szczurów, jednak podanie produktu szczurom lub królikom w dowolnym okresie po zapłodnieniu prowadziło do różnorodnych zaburzeń narządów zewnętrznych, trzewnych oraz szkieletu płodów. Istnieje, zatem duże ryzyko toksyczności dla zarodków i płodów podczas stosowania produktu w dawkach leczniczych, głównie ze względu na działanie tegafuru (5-FU) i w mniejszym stopniu oteracylu.

Produkt Teysuno nie wykazywał działania rakotwórczego u szczurów ani myszy. W badaniach *in vitro* (test Ames) nie stwierdzono działania mutagennego produktu Teysuno. Produkt Teysuno wykazywał działanie klastogenne w badaniach *in vitro* w hodowli komórek płuc chomika chińskiego oraz słabe działanie klastogenne *in vivo* w szpiku kostnym myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan
Talk

Tusz do nadruku

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)
Wosk Carnauba
Szelak wybielany
Glicerylu monooleinian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PCTFE/PVC/Al nieprzezroczyste blistry zawierające po 14 kapsułek. Opakowanie zawiera 42 kapsułki, 84 kapsułki lub 126 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po kontakcie z kapsułkami należy umyć ręce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 marca 2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopad 2015 r.

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg tegafuru, 5,8 mg gimeracylu i 15,8 mg oteracylu (w postaci soli jednopotasowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 93,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka o białym, nieprzejrystym korpusie i białym nieprzejrystym wieczku z szarym nadrukiem "TC442".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Teysuno jest wskazany u dorosłych pacjentów:

- do leczenia, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka (patrz punkt 5.1).
- w monoterapii lub w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, u których dalsze leczenie inną fluoropirymidyną nie jest możliwe z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy, które rozwinęły się podczas leczenia uzupełniającego lub leczenia przerzutów nowotworowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Teysuno powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu chorób nowotworowych i stosowaniu leków onkologicznych.

Należy przepisać pacjentowi recepty na leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe do stosowania po wyjściu ze szpitala.

Jeśli masa ciała pacjenta ulegnie zmianie o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości stosowanych do obliczeń powierzchni ciała (pc.) bez wyraźnego związku z retencją płynów, należy ponownie obliczyć pc. i dostosować dawkę produktu Teysuno.

Dawkowanie

Zaawansowany raka żołądka w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną wynosi 25 mg/m² pc. (w przeliczeniu na dawkę tegafuru), dwa razy na dobę (rano i wieczorem) w cyklu 21 kolejnych dni leczenia i 7 kolejnych dni bez leczenia. Cykle leczenia powtarza się co 4 tygodnie.

W tabeli 1 i tabeli 2 przedstawiono odpowiednio standardowe i zredukowane dawki produktu Teysuno i cisplatyny oraz metodę obliczania dawek Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną na podstawie powierzchni ciała (pc.).

Zalecana dawka cisplatyny w tym schemacie dawkowania wynosi 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Po 6 cyklach leczenia należy odstawić cisplatinę i kontynuować leczenie produktem Teysuno. Jeśli cisplatina zostanie odstawiona przed 6 cyklami leczenia, produkt Teysuno można kontynuować w monoterapii od chwili spełnienia kryteriów wznowienia leczenia.

Podczas leczenia produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatiną należy ściśle kontrolować stan pacjentów i często wykonywać badania laboratoryjne, w tym badania hematologiczne, czynności wątroby, czynności nerek i stężenia elektrolitów w surowicy. Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpi progresja choroby lub niedopuszczalna toksyczność.

Przed rozpoczęciem leczenia cisplatiną należy zapoznać się z informacjami na temat nadmiernego nawodnienia dostępnymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) cisplatyny.

Dawkowanie produktu Teysuno w leczeniu zaawansowanego raka żołądka

Tabela 1. Dawki standardowe i zredukowane produktu Teysuno i (lub) cisplatyny w leczeniu zaawansowanego raka żołądka

Produkt leczniczy	Dawka standardowa (mg/m ²)		1. zmniejszenie dawki (mg/m ²)		2. zmniejszenie dawki (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
i (lub)					
Cisplatina	75	→	60	→	45

^a W przeliczeniu na zawartość tegafuru.

Obliczenie dawki produktu Teysuno w leczeniu zaawansowanego raka żołądka

Tabela 2. Dawka standardowa i zredukowana w leczeniu zaawansowanego raka żołądka - obliczanie na podstawie powierzchni ciała (m²)

Dawka produktu Teysuno	Dawka w mg (po podaniu) ^a	Całkowita dawka dobową w mg ^a	Liczba kapsulek dla każdej dawki (2 dawki na dobę)	
Dawka standardowa ^a : 25 mg/m ²			Kapsułka 15 mg ^a (brązowa/biała)	Kapsułka 20 mg ^a (biała)
pc. ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
pc. = 2,10-2,29 m ²	55	110	1	2
pc. = 1,90-2,09 m ²	50	100	2	1
pc. = 1,70-1,89 m ²	45	90	3	0
pc. = 1,50-1,69 m ²	40	80	0	2
pc. = 1,30-1,49 m ²	35	70	1	1
pc. ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
1. zmniejszenie dawki ^a : do 20 mg/m ²				
pc. ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
pc. = 1,88-2,12 m ²	40	80	0	2
pc. = 1,63-1,87 m ²	35	70	1	1
pc. = 1,30-1,62 m ²	30	60	2	0
pc. ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
2. zmniejszenie dawki ^a : do 15 mg/m ²				
pc. ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
pc. = 1,67-2,16 m ²	30	60	2	0
pc. = 1,30-1,66 m ²	20	40	0	1
pc. ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

pc. należy obliczać z dokładnością do 2 miejsc po przecinku.
^a W przeliczeniu na zawartość tegafuru.

Rak jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w monoterapii lub w skojarzeniu z oksaliplatiną lub

irynotekaniem, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu u pacjentów, u których dalsze leczenie inną fluoropirymidyną nie jest możliwe z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy, które rozwinęły się podczas leczenia uzupełniającego lub leczenia przerzutów nowotworowych.

Proponowana dawka w monoterapii raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami wynosi 30 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w dniach 1.-14., z następującą po tym tygodniową przerwą (± bewacyzumab 7,5 mg/kg w dniu 1.). W leczeniu skojarzonym (z oksaliplatyną lub irynotekaniem) zalecaną dawką jest 25 mg/m² pc. dwa razy na dobę w dniach 1.-14., z następującą po tym tygodniową przerwą.

Dawkowanie produktu Teysuno w leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Tabela 3a. Dawka standardowa i zredukowana produktu Teysuno w monoterapii raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Produkt leczniczy	Dawka standardowa (mg/m ²)		1. zmniejszenie dawki (mg/m ²)		2. zmniejszenie dawki (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
^a W przeliczeniu na zawartość tegafuru.					

Tabela 3b. Dawka standardowa i zredukowana produktu Teysuno w leczeniu skojarzonym raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Produkt leczniczy	Dawka standardowa (mg/m ²)		1. zmniejszenie dawki (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,e}
i (lub)			
Oksaliplatyna ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Irynotekan ^{c,d}	150-225 ^f	→	^g
^a W przeliczeniu na zawartość tegafuru. ^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 Chociaż nie jest znana najbardziej odpowiednia dawka irynotekanu i w połączeniu z produktem leczniczym Teysuno dawka mieści się w zakresie 150-225 mg/m ² , to największe doświadczenie dotyczące irynotekanu obejmuje zakres dawkowania 180-200 mg/m ² ^g Nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. Zmniejszenie dawki będzie zależeć od dawki początkowej.			

Obliczenie dawki produktu Teysuno w leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Tabela 4. Dawka standardowa i zredukowana w leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami - obliczanie na podstawie powierzchni ciała (m²)

Dawka produktu Teysuno	Dawka w mg (po podaniu) ^a	Całkowita dawka dobową w mg ^a	Liczba kapsułek dla każdej dawki (2 dawki na dobę)	
			Kapsułka 15 mg ^a (brązowa/biała)	Kapsułka 20 mg ^a (biała)
Dawka standardowa^a: 30 mg/m²				
pc. ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
pc. = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1
pc. = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
pc. = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
pc. = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1
pc. = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
pc. ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
1. zmniejszenie dawki^a: do 25 mg/m²[#]				
pc. ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
pc. = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
pc. = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
pc. = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
pc. = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
pc. = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
pc. ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
2. zmniejszenie dawki^a: do 20 mg/m²				
pc. ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
pc. = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
pc. = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
pc. = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
pc. ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
pc. należy obliczać z dokładnością do 2 miejsc po przecinku. ^a W przeliczeniu na zawartość tegafuru. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93 [#] 25 mg/m ² jest standardową dawką stosowaną w leczeniu skojarzonym z oksaliplatyną lub irynotekaniem				

Modyfikacja dawkowania w trakcie leczenia

Informacje ogólne

Jeśli po podaniu produktu Teysuno wystąpią objawy toksyczności, należy stosować leczenie objawowe i (lub) przerwać leczenie bądź zmniejszyć dawkę. Należy poinformować pacjentów o zagrożeniach podczas przyjmowania produktu Teysuno i pouczyć o konieczności kontaktu z lekarzem, jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie objawy toksyczności.

Nie należy uzupełniać dawek pominiętych ze względu na działania toksyczne lub po wymiotach. Jeżeli zmniejszono dawkę produktu Teysuno, nie należy jej ponownie zwiększać.

Kryteria modyfikacji dawkowania produktu Teysuno

Modyfikacje dawkowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności należy prowadzić zgodnie z zaleceniami w tabelach 1., 3., 5., 6., i 7. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności dopuszcza się dwie kolejne redukcje dawkowania każdego produktu leczniczego, zgodnie z tabelą 1. w przypadku zaawansowanego raka żołądka i Tabelą 3. w przypadku raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. Każde zmniejszenie dawkowania wiąże się ze zmniejszeniem dawki leku o 20-25%.

W tabeli 2. przedstawiono liczbę kapsułek Teysuno w poszczególnych poziomach dawkowania w przypadku zaawansowanego raka żołądka.

W tabeli 4. przedstawiono liczbę kapsułek Teysuno w poszczególnych poziomach dawkowania w przypadku raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W tabeli 8. przedstawiono minimalne kryteria wznowienia leczenia produktem Teysuno.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności można stosować jedną z dwóch metod modyfikacji dawkowania produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną.

- Czterotygodniowy cykl leczenia

Produkt Teysuno należy podawać wyłącznie w 1. dniu do 21. dnia każdego cyklu i odstawić w 22. dniu do 28. dnia. Nie należy uzupełniać dni, w których nie podawano produktu leczniczego ze względu na objawy toksyczności.

Podczas cyklu leczenia należy zmodyfikować dawkowanie każdego produktu leczniczego, który może wywoływać objawy toksyczności (jeśli możliwa jest identyfikacja). Jeśli objawy toksyczności mogą być związane ze stosowaniem obu leków lub nie można wskazać, który lek jest za nie odpowiedzialny, wówczas należy zmniejszyć dawkowanie obu leków zgodnie z zalecanym schematem redukcji dawkowania.

- Rozpoczynanie kolejnych cykli leczenia

Jeśli wskazane jest późniejsze rozpoczęcie leczenia produktem Teysuno lub cisplatyną, należy wstrzymać podawanie obu produktów leczniczych do czasu, gdy spełnione będą kryteria wznowienia leczenia obiema lekami. Nie dotyczy to sytuacji, gdy definitywnie przerwano stosowanie jednego z produktów leczniczych.

Modyfikacja dawkowania produktu Teysuno z powodu działań niepożądanych (z wyjątkiem hematologicznych i nefrologicznych objawów toksyczności)

Tabela 5. Modyfikacja dawkowania produktu Teysuno z powodu działań toksycznych leczenia (z wyjątkiem objawów toksyczności hematologicznej i nefrologicznej)

Stopień nasilenia objawów toksyczności ^a	Zmiany dawkowania produktu Teysuno w 21-dniowym cyklu leczenia	Modyfikacja dawkowania produktu Teysuno w kolejnej dawce/cyklu
Stopień 1.		
Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia	Dawkowanie bez zmian	Brak
Stopień 2.^{b,c}		
Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia	Wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia 0 lub 1	Brak
Stopień 3. lub wyższy^c		
Pierwsze wystąpienie	Wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia 0 lub 1	Zmniejszyć poziom dawkowania o jeden
Drugie wystąpienie	Wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia 0 lub 1	Zmniejszyć poziom dawkowania o jeden
Trzecie wystąpienie	Zakończyć leczenie	Zakończyć leczenie
^a Zgodnie z wersją 3.0 klasyfikacji <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wspólna terminologia kryteriów zdarzeń niepożądanych, CTCAE) wydanej przez <i>Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute</i> (Program oceny leczenia przeciwnowotworowego Państwowego instytutu onkologii w USA). ^b W przypadku nudności i (lub) wymiotów 2. stopnia nasilenia przed wstrzymaniem podawania produktu Teysuno należy zoptymalizować leczenie przeciwwymiotne. ^c W zależności od decyzji lekarza pacjenci mogą kontynuować leczenie bez zmniejszenia dawki lub przerywania leczenia, jeśli lekarz uzna za mało prawdopodobne, że wystąpią poważne lub zagrażające życiu działania niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia); dotyczy to np. łysienia, zaburzeń funkcji seksualnych i suchości skóry).		

Modyfikacja dawkowania w przypadku nefrotoksyczności

Przed rozpoczęciem leczenia, w 1. dniu każdego cyklu należy zbadać klirens kreatyniny (CrCl).

Tabela 6. Modyfikacja dawkowania Teysuno i cisplatyny w zależności od klirensu kreatyniny na początku cyklu leczenia

Klirens kreatyniny	Modyfikacja dawkowania produktu Teysuno na początku cyklu leczenia	Modyfikacja dawkowania cisplatyny na początku cyklu leczenia
≥50 ml/min	Bez modyfikacji dawkowania	Bez modyfikacji dawkowania
30 do 49 ml/min	Rozpocząć leczenie od dawki zmniejszonej o jeden poziom dawkowania	Rozpocząć leczenie cisplatyną dawką mniejszą o 50% niż w poprzednim cyklu
<30 ml/min ^a	Wstrzymać leczenie do czasu spełnienia kryterium wznowienia (≥ 30 ml/min), a następnie rozpocząć leczenie od dawki zmniejszonej o jeden poziom dawkowania.	Wstrzymać leczenie cisplatyną do czasu spełnienia kryterium wznowienia (≥ 30 ml/min), a następnie rozpocząć leczenie od dawki zmniejszonej o 50% od dawki z poprzedniego cyklu.
^a Nie zaleca się leczenia produktem Teysuno pacjentów z CrCl <30 ml/min chyba, że korzyści ze stosowania zdecydowanie przewyższają zagrożenia. Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie <u>Modyfikacja dawkowania w szczególnych populacjach/Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek.</u>		

Modyfikacja dawkowania w przypadku toksyczności hematologicznej

Tabela 7. Leczenie produktem Teysuno należy wstrzymać w przypadku następujących hematologicznych działań toksycznych

Jednostki	Neutrofile	Płytki krwi	Hemoglobina	Modyfikacja dawkowania Teysuno
j.m.	<0,5 x 10 ⁹ /l	<25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Wstrzymać leczenie do czasu spełnienia kryterium wznowienia (patrz tabela 8), a następnie powrócić do dawki mniejszej o jeden poziom dawkowania.

Kryteria wznowienia leczenia produktem Teysuno

Tabela 8. Minimalne kryteria wznowienia leczenia Teysuno wstrzymania z powodu działań toksycznych

Niehematologiczne	Hematologiczne
Punkt wyjścia lub 1. stopień nasilenia	Liczba płytek krwi ≥100 x 10 ⁹ /l
Obliczony klirens kreatyniny ≥30 ml/min ^a	Neutrofile ≥1,5 x 10 ⁹ /l
	Hemoglobina ≥6,2 mmol/l
CrCl należy obliczać obliczana na początku każdego cyklu przed 1. dniem stosowania produktu Teysuno.	
^a Nie zaleca się leczenia produktem Teysuno pacjentów o CrCl <30 ml/min chyba, że korzyści ze stosowania zdecydowanie przewyższają zagrożenia. Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie <u>Modyfikacja dawkowania w szczególnych populacjach/Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek.</u>	

Modyfikacja dawkowania w szczególnych populacjach

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

- Łagodne zaburzenie czynności nerek (CrCl 51-80 ml/min)

Modyfikacja standardowej dawki nie jest zalecana u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

- Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (CrCl 30-50 ml/min)

Zalecana typowa dawka u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wynosi 20 mg/m² pc.dwa razy na dobę (w przeliczeniu na zawartość tegafuru) (patrz punkty 4.8 i 5.2).

- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (CrCl poniżej 30 ml/min)

Pomimo, że ekspozycja na 5-FU jest podobna u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek otrzymujących dawkę 20 mg/m² raz na dobę oraz u pacjentów z prawidłową czynnością nerek otrzymujących dawkę 30 mg/m² dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2), to jednak w tej grupie pacjentów nie zaleca się podawania produktu Teysuno ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego i chłonnego. Zalecenie to nie dotyczy sytuacji, w których korzyści zdecydowanie przeważają zagrożenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Brak danych dotyczących stosowania produktu Teysuno u pacjentów w ciężkich, zaawansowanych stadiach choroby nerek, wymagających dializoterapii (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

W obu wskazaniach, u pacjentów w wieku ≥ 70 lat nie zaleca się modyfikowania typowego dawkowania (patrz punkt 4.8).

U bardziej wrażliwych pacjentów w podeszłym wieku z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, **u których dalsze leczenie inną fluoropirymidyną nie jest możliwe z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy**, zalecana dawka wynosi 20 mg/m² (w przeliczeniu na zawartość tegafuru) dwa razy na dobę, rano i wieczorem, przez 14 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy, w skojarzeniu ze zmniejszoną dawką oksaliplatyny (100 mg/m² w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu).

Zaburzenie czynności wątroby

W obu wskazaniach, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się modyfikowania typowego dawkowania (patrz punkt 5.2).

Rasa

W obu wskazaniach, u pacjentów rasy azjatyckiej nie zaleca się modyfikowania typowego dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie potwierdzono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Teysuno u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Ze względu na brak dostępnych danych nie zaleca się stosowania produktu Teysuno u dzieci lub młodzieży poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Kapsułki należy przyjmować doustnie, popijając wodą, co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną (tegafur, gimeracyl i oteracyl) lub

którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

- W przeszłości ciężkie i nieoczekiwane reakcje leczenia fluoropirymidynami.
- Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4).
- Cięża i okres karmienia piersią.
- Ciężka supresja szpiku kostnego (ciężka leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość; patrz punkt 4.2, tabela 7).
- Zaawansowane stadium ciężkiej choroby nerek wymagającej dializoterapii.
- Skojarzone stosowanie produktu Teysuno i innych fluoropirymidyn.
- Niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną (patrz punkty 4.4 i 4.5 interakcje z innymi lekami).
- Przeciwwskazania do stosowania cisplatyny, oksaliplatyny, irynotekanu, bewacyzumabu - patrz ChPLodpowiedniego produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Do objawów toksyczności ograniczających wielkość dawki należą biegunka i odwodnienie. Większość działań niepożądanych jest odwracalna i można je leczyć objawowo lub wstrzymując leczenie i zmniejszając dawkę.

Supresja szpiku kostnego

U pacjentów leczonych produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną opisywano supresję szpiku kostnego związaną z leczeniem, w tym neutropenię, leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość i pancytopenię. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów z leukopenią w kierunku wystąpienia zakażeń oraz ryzyka innych powikłań neutropenii i prowadzić leczenie zgodne ze wskazaniami (np. podaniem antybiotyków, czynnika stymulującego kolonie granulocytów [G-CSF]). Należy ściśle kontrolować stan pacjentów z małopłytkowością ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia i zmodyfikować dawkowanie zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Podawanie produktu Teysuno u osób będących nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B, u pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność antygeny HBc, ale z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi HBc oraz u pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność antygeny HBs, ale z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi HBs, może skutkować reaktywacją wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Teysuno u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HBV.

Rozpoczęcie leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (w tym osób z czynnym procesem chorobowym) oraz u pacjentów, u których wystąpi pozytywny wynik badania na obecność zakażenia HBV w trakcie leczenia należy skonsultować ze specjalistą w zakresie leczenia chorób wątroby i terapii zapalenia wątroby typu B. Należy ściśle obserwować pacjentów będących nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Teysuno, w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na obecność czynnego zakażenia HBV w trakcie terapii. Następnie, zaleca się monitorowanie czynności wątroby lub markerów wirusowych.

Biegunka

Należy ściśle kontrolować stan pacjentów z biegunką, a w przypadku odwodnienia podać płyny i wyrównać zaburzenia elektrolitowe. Należy stosować profilaktyczne leczenie biegunki zgodnie ze wskazaniami. W przypadku biegunki należy wcześniej rozpocząć typowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid) i podać dożylnie płyny i roztwory elektrolitów. W przypadku biegunki 2. lub wyższego stopnia nasilenia, jeżeli objawy utrzymują się mimo odpowiedniego leczenia, należy tymczasowo przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę.

Odwodnienie

W przypadku odwodnienia i współwystępujących zaburzeń elektrolitowych należy stosować wczesną profilaktykę lub leczenie. W przypadku jadłowstrętu, osłabienia, nudności, wymiotów, biegunki, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i niedrożności przewodu pokarmowego należy kontrolować stan pacjenta w kierunku wystąpienia objawów odwodnienia. Odwodnienie należy energicznie leczyć przez stosowanie nawodnienia i innych odpowiednich metod. W przypadku odwodnienia 2. lub wyższego stopnia nasilenia należy natychmiast wstrzymać leczenie i skorygować odwodnienie. Leczenie można wznowić dopiero po nawodnieniu pacjenta i ustaleniu lub złagodzeniu przyczyn odwodnienia. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie w zależności od etiologii działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Nefrotoksyczność

Leczenie produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną może wiązać się z przemijającym zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego związanym z czynnikami pozanerkowymi (odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe itp.). U pacjentów otrzymujących produkt Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną opisywano działania niepożądane 3. lub wyższego stopnia nasilenia, w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie klirensu kreatyniny, nefropatia toksyczna oraz ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia należy ściśle kontrolować parametry czynnościowe nerek (np. stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny), aby wcześniej wychwycić ewentualne zaburzenia czynności nerek. Jeśli wystąpi zmniejszenie GFR, należy zmniejszyć dawkowanie produktu Teysuno i (lub) cisplatyny zgodnie z tabelą 6 i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające (patrz punkt 4.2).

Odwodnienie i biegunka mogą zwiększać ryzyko toksycznego uszkodzenia nerek pod wpływem cisplatyny. Zgodnie z ChPL cisplatyny należy stosować przewodnienie (diureza wymuszona) w celu zmniejszenia ryzyka toksycznego uszkodzenia nerek przez cisplatynę.

Gimeracyl zwiększa ekspozycję na 5-fluorouracyl (5-FU) przez hamowanie DPD, głównego enzymu rozkładającego 5-FU. Gimeracyl jest wydalany głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), a zatem u pacjentów z niewydolnością nerek dochodzi do zmniejszenia klirensu nerkowego i następnego zwiększenia ekspozycji na 5-FU. Wraz ze zwiększeniem ekspozycji na 5-FU należy oczekiwać nasilenia toksyczności związanej z leczeniem (patrz punkt 5.2).

Ciężka niewydolność nerek

Leczenie produktem Teysuno nie jest zalecane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, ze względu na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony układu krwionośnego i limfatycznego oraz możliwość nieoczekiwanego zwiększenia ekspozycji na 5-FU wskutek zaburzeń czynności nerek. Nie dotyczy to sytuacji, w których korzyści wyraźnie przewyższają zagrożenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Toksyczność oczna

Najczęstsze, związane z leczeniem produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną, zaburzenia dotyczące oka obserwowane w badaniach w Europie/USA obejmowały zaburzenia wytwarzania łez (8,8%), w tym nasilenie łzawienia, suchość oczu i nabytą niedrożność kanalików łzowych (patrz punkt 4.8).

Większość objawów dotyczących oka ulega poprawie po wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego i prawidłowym leczeniu (podanie sztucznych łez, kropli do oczu zawierających antybiotyków, wszczepianie silikonowych lub szklanych rurek do kanalików łzowych lub i (lub) zalecenie korzystania z okularów zamiast szkieł kontaktowych). Należy zadbać o wczesną diagnostykę objawów okulistycznych, w tym zapewnić wczesne konsultacje okulistyczne w przypadku jakichkolwiek przetrwałych lub zaburzających widzenie objawów ocznych, w tym łzawienia lub objawów ze strony rogówki.

Zaburzenia okulistyczne obserwowane podczas leczenia cisplatyną przedstawiono w ChPL cisplatyny.

Leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

U pacjentów otrzymujących doustne pochodne kumaryny w leczeniu przeciwzakrzepowym należy ściśle kontrolować parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikować dawkę leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.5). W badaniach klinicznych stosowanie przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny u pacjentów otrzymujących leczenie Teysuno wiązało się ze zwiększeniem INR oraz ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, skłonnością do krwawień, krwiomoczem i niedokrwistością.

Brywudyna

Brywudyny nie wolno podawać jednocześnie z produktem Teysuno. Po wystąpieniu interakcji z kapecytabiną zgłaszano przypadki śmiertelne. Konieczne jest zachowanie przynajmniej 4-tygodniowego odstępu między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem terapii produktem Teysuno. Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki produktu Teysuno (patrz punkty 4.3 i 4.5). W razie przypadkowego podania brywudyny pacjentom leczonym produktem Teysuno należy podjąć skuteczne działania zmniejszające toksyczność produktu Teysuno. Zaleca się natychmiastowe przyjęcie pacjenta do szpitala. Należy rozpocząć wszelkie działania zapobiegające wystąpieniu zakażeń ogólnoustrojowych i odwodnienia.

Leki indukujące DPD

W przypadku ewentualnego skojarzonego stosowania induktora DPD z produktem Teysuno ekspozycja na 5-FU może nie osiągnąć poziomu skuteczności terapeutycznej. Jednak, ponieważ aktualnie nie są znane induktory DPD, nie można ocenić interakcji pomiędzy induktorem DPD i Teysuno.

Niedobór dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD):

Aktywność DPD jest czynnikiem ograniczającym rozkładanie 5-fluorouracylu (patrz punkt 5.2). W związku z tym, pacjenci z niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności zależnej od fluoropirymidyn, w tym na przykład zapalenia jamy ustnej, biegunki, zapalenia błony śluzowej, neutropenii i neurotoksyczności. Toksyczność powiązana z niedoborem DPD występuje zazwyczaj podczas pierwszego cyklu leczenia lub po zwiększeniu dawki.

Całkowity niedobór DPD

Całkowity niedobór DPD występuje rzadko (od 0,01% do 0,5% u osób rasy białej). Pacjenci z całkowitym niedoborem DPD są narażeni na duże ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie wolno u nich stosować produktu leczniczego Teysuno (patrz punkt 4.3).

Częściowy niedobór DPD

Ocenia się, iż częściowy niedobór DPD występuje u od 3% do 9% populacji rasy białej. Pacjenci z częściowym niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności. W celu ograniczenia tej toksyczności, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Należy rozważyć uwzględnienie niedoboru DPD jako parametru, który, wraz z innymi rutynowymi działaniami wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki.

Zmniejszenie dawki początkowej może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Jeśli nie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, można zwiększać kolejne dawki, uważnie monitorując stan pacjenta.

Badanie niedoboru DPD

Pomimo braku pewności co do optymalnych metod testowania, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Teysuno zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta. Należy wziąć pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne.

Jeśli nie zrobiono tego wcześniej, zaleca się przeprowadzenie badań u pacjentów, u których rozważa się zmianę leczenia z innej fluoropirymidyny na produkt leczniczy Teysuno z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy, w celu ustalenia, czy fenotyp DPD i (lub) genotyp mógł odgrywać rolę w wystąpieniu toksyczności na inną fluoropirymidynę.

Charakterystyka genotypowa niedoboru DPD

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedoborem DPD, za pomocą testu można zidentyfikować rzadko występującą mutację genu DPYD.

Całkowity niedobór lub zmniejszenie aktywności enzymatycznej DPD mogą powodować cztery warianty: DPYD c.1905+1G>A [określany także jako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3. Inne, rzadziej występujące warianty, mogą być także związane z występowaniem zwiększonego ryzyka ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności.

Wiadomo, że niektóre homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje w locus genu DPYD (np. połączenie czterech wariantów z co najmniej jednym allelem c.1905+1G>A lub c.1679T>G) powodują całkowity lub niemal całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD.

U niektórych pacjentów z heterozygotycznymi wariantami genu DPYD (w tym warianty c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) podczas leczenia fluoropirymidynami występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności.

Częstość występowania heterozygotycznego genotypu c.1905+1G>A w genie DPYD u rasy białej wynosi około 1%, 1,1% dla wariantów c.2846A>T, 2,6-6,3% dla c.1236G>A/HapB3 i od 0,07 do 0,1% dla c.1679T>G.

Dane dotyczące częstości występowania czterech wariantów DPYD w innych populacjach, niż rasa biała są ograniczone. Obecnie uważa się, że cztery warianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) są praktycznie nieobecne w populacji afrykańskiej (amerykańskiej) lub azjatyckiej.

Charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD

W celu określenia charakterystyki fenotypowej niedoboru DPD, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia endogennego substratu DPD, uracylu w osoczu krwi.

Zwiększone stężenie uracylu, stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Pomimo braku pewności co do progów stężenia uracylu określających całkowity lub częściowy niedobór DPD, należy uznać, że stężenie uracylu we krwi ≥ 16 ng/ml oraz < 150 ng/ml wskazują na częściowy niedobór DPD oraz związane z nim zwiększenie ryzyka wystąpienia toksyczności fluoropirymidyn. Należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 150 ng/ml wskazują na całkowity niedobór DPD, związany z ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności fluoropirymidyn.

Niestabilność mikrosatelitarna (ang. MSI)

Nie prowadzono badań produktu Teysuno wśród pacjentów z rozpoznaniem MSI i raka żołądka.

U pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka związek pomiędzy wrażliwością na 5-FU a MSI jest niewyjaśniony, natomiast związek pomiędzy działaniem produktu Teysuno i MSI jest nieznyany.

Nietolerancja lub zaburzenia wchłaniania glukozy (galaktozy)

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Leku nie powinni stosować pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi, nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typowym dla populacji północnoskandynawskiej lub zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy.

Inne doustne fluoropirymidyny

Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących produkt Teysuno i inne doustne preparaty zawierające 5-FU, a zatem nie można stosować produktu Teysuno w zastępstwie innych doustnych preparatów 5-FU.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u osób dorosłych ani u dzieci.

Brywudyna

Opisano istotną klinicznie interakcję między brywudyną a fluoropirymidynami (np. kapecytabiną, 5-fluorouracylem, tegafurem), wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez brywudynę. Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn, może spowodować zgon. Dlatego też brywudyny nie wolno stosować jednocześnie z produktem Teysuno (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy zachować odstęp co najmniej 4 tygodni między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem leczenia produktem Teysuno. Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki produktu Teysuno.

Inne fluoropirymidyny

Przeciwwskazane jest skojarzone stosowanie innych fluoropirymidyn takich jak kapecytabina, 5-FU, tegafur lub flucytosyna ze względu na ryzyko wystąpienia dodatkowych działań toksycznych. Zaleca się zachowanie co najmniej 7-dniowego okresu eliminacji leku pomiędzy stosowaniem produktu Teysuno i innych fluoropirymidyn. Jeśli planuje się zakończenie podawania produktu leczniczego zawierającego fluoropirymidynę i rozpoczęcie stosowania produktu Teysuno, należy przestrzegać okresu eliminacji leku opisanego w ChPL stosowanej fluoropirymidyny.

Inhibitory CYP2A6

Ponieważ CYP2A6 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za konwersję tegafuru do 5 FU, należy unikać stosowania leku o działaniu hamującym na układ CYP2A6 w skojarzeniu z produktem Teysuno (patrz punkt 5.2).

Folinian/kwas foliowy

Brak jest danych dotyczących skojarzonego stosowania kwasu folinowego z produktem Teysuno podawanym z cisplatyną. Jednak metabolity folinianu i kwasu folinowego tworzą potrójny związek z syntazą tymidylanową i monofosforanem fluorodeoksyurydyny (FdUMP), który może nasilać cytotoxycznosc 5-FU. Należy zachować ostrożność, ponieważ wiadomo, że kwas folinowy nasila aktywnosc 5-FU.

Nitroimidazole (w tym metronidazol i mizonidazol)

Brak danych dotyczących skojarzonego stosowania nitromidazoli z produktem Teysuno podawanym z cisplatyną. Nitromidazole mogą jednak zmniejszać klirens 5-FU, zwiększając tym samym stężenie 5-FU w osoczu. Należy zachować ostrożność, ponieważ skojarzone stosowanie może zwiększać toksycznosc produktu Teysuno.

Metotreksat

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania metotreksatu z produktem Teysuno podawanym w skojarzeniu z cisplatyną. Jednak poliglutaminowany metotreksat hamuje syntazę tymidylową i reduktazy dihydrofolianową, przez co może nasilać cytotoksyczność 5-FU. Należy zachować ostrożność, ponieważ skojarzone stosowanie może zwiększać toksyczność produktu Teysuno.

Klozapina

Brak danych dotyczących skojarzonego stosowania klozapiny z produktem Teysuno podawanym z cisplatyną. Jednak ze względu na możliwe efekty farmakodynamiczne (mielotoksyczność) należy zachować ostrożność, ponieważ skojarzone stosowanie może zwiększać ryzyko i nasilenie toksyczności hematologicznej produktu Teysuno.

Cymetydyna

Brak danych dotyczących stosowania cymetydyny jednocześnie z produktem Teysuno podawanym w skojarzeniu z cisplatyną, jednak skojarzone podawanie może zmniejszać klirens i tym samym zwiększać stężenie 5 FU. Należy zachować ostrożność, ponieważ skojarzone stosowanie może zwiększać toksyczność produktu Teysuno.

Leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

Stwierdzono, że Teysuno nasila działanie leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny. Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania produktu Teysuno i kumarynowych leków przeciwzakrzepowych ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Fenytoina

Podczas skojarzonego stosowania fluoropirymidyny mogą zwiększać stężenie osoczowe i toksyczność fenytoiny. Podczas skojarzonego stosowania produktu Teysuno i fenytoiny zaleca się częste monitorowanie stężenia fenytoiny we krwi/osoczu. W razie potrzeby dawkę fenytoiny należy zmodyfikować zgodnie z ChPL fenytoiny. Jeśli wystąpią objawy toksyczności fenytoiny, należy zastosować odpowiednie działanie.

Inne

Na podstawie danych nieklinicznych stwierdzono, że allopurynol może zmniejszać działanie przeciwnowotworowe przez hamowanie fosforylacji 5-FU, a zatem nie zaleca się skojarzonego stosowania z produktem Teysuno.

Pokarm

Podawanie produktu Teysuno z posiłkami zmniejsza ekspozycję na oteracyl i, w mniejszym stopniu, na gimeracyl (patrz punkt 5.2). Lek należy przyjmować, popijając wodą, co najmniej godzinę przed rozpoczęciem lub godzinę po zakończeniu posiłku (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do prokreacji/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas stosowania tego produktu leczniczego.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci obu płci muszą stosować środki antykoncepcyjne podczas stosowania produktu Teysuno i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Produkt Teysuno jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3). Zgłaszano przypadki występowania nieprawidłowości u płodu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Podobnie jak w przypadku innych fluoropirymidyn po podaniu produktu Teysuno u zwierząt stwierdzono przypadki śmierci zarodków i działania teratogenne (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu Teysuno, należy przerwać leczenie, wyjaśnić potencjalne zagrożenie dla płodu, oraz rozważyć poradnictwo genetyczne.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu Teysuno jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo czy produkt Teysuno lub jego metabolity przenikają do mleka karmiących matek. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne z badań na zwierzętach wykazały przenikanie Teysuno lub metabolitów do mleka (dodatkowe informacje - patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt karmionych piersią. Podczas przyjmowania preparatu Teysuno należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną na płodność u ludzi. W badaniach nieklinicznych nie wykazano ewidentnego wpływu produktu Teysuno na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

Wpływ cisplatyny na płodność, przebieg ciąży i laktację opisano w ChPL tego leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Teysuno w umiarkowany sposób wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń, ponieważ podczas skojarzonego stosowania z cisplatyną często wywołuje zmęczenie, zawroty głowy, pogorszenie ostrości widzenia oraz nudności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną opracowano głównie na podstawie danych z badań klinicznych obejmujących 593 pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, którzy otrzymywali ten schemat leczenia. Istnieje również doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu i zastosowaniu u ponad 866 000 pacjentów (głównie z Japonii).

W grupie 593 pacjentów leczonych Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną ciężkie działania niepożądane (3. lub wyższy stopień nasilenia i częstość występowania co najmniej 10%) najczęściej obejmowały neutropenię, niedokrwistość i uczucie zmęczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane występujące bardzo często, często i niezbyt często podano na podstawie obserwacji 593 uczestników badań klinicznych leczonych produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną. Częstość występowania istotnych medycznie rzadkich i bardzo rzadkich działań niepożądanych oszacowano na podstawie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu w grupie 866 000 pacjentów w Azji (głównie w Japonii), którzy otrzymywali produkt Teysuno. Każdy termin przedstawiono wyłącznie w najczęstszej kategorii występowania, a w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 9. Opisywane działania niepożądane według zmniejszającego się nasilenia w poszczególnych kategoriach częstości występowania.

Układ narządów ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko lub bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Neutropenia z posocznicą, wstrząs septyczny, posocznica, zakażenie, zapalenie płuc, bakteriemia, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie dróg moczowych, zapalenie gardła, zapalenie nosa i gardła, nieżyt nosa, zakażenie zębów, kandydoza jamy ustnej, opryszczka, zanokcica, czyrak	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Krwotok z guza, ból nowotworowy	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość	Gorączka neutropeniczna, limfopenia	Pancytopenia, wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie INR, hypoprotrombinemia, skrócenie czasu protrombinowego, granulocytoza, leukocytoza, eozynofilia, limfocytoza, zmniejszenie lub zwiększenie liczby monocytów, trombocytomia	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			Krwotok z nadnerczy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Odwodnienie, hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipoalbuminemia, hiperkaliemia	Hiperglikemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, hipofosfatemia, hipermagnezemia, dna moczanowa, hipoproteinemia, hiperglobulinemia, hiperlipidemia, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Bezsensowność	Niepokój, stan splątania, zaburzenia osobowości, omamy, depresja, lęk, osłabienie popędu płciowego, zahamowanie zachowań seksualnych	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	Incydent naczyniowo-mózgowy, zawał mózdzku, zaburzenia krążenia mózgowego, drgawki, udar niedokrwieny, omdlenia, niedowład połowiczny, afazja, ataksja, encefalopatia metaboliczna, utrata świadomości, zapalenie nerwu słuchowego, zaburzenia pamięci, zaburzenia równowagi, senność, drżenie, brak smaku, omamy węchowe, pieczenie, mrowienie	Leukoencefalopatia, całkowita utrata węchu
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, choroby oczu, choroba rogówki ^b	Odczyn alergiczny oka, opadanie powieki, rumień powieki	
Zaburzenia ucha i błędnika		Uszkodzenie słuchu, głuchota	Zawroty głowy, przekrwienie ucha, dolegliwości uszne	

Zaburzenia dotyczące serca			Niewydolność serca, ostry zawał serca, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, dławica piersiowa, migotanie komór, tachykardia, kołatania serca	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica tętnicy biodrowej, wstrząs hipowolemiczny, zakrzepica tętnic kończyn dolnych, zakrzepica, nagłe zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył miednicy, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył powierzchownych, hipotonia ortostatyczna, krwaki, przekrwienie, uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, krwawienie z nosa, czkawka, kaszel	Zatorowość płucna, krwotok z dróg oddechowych, duszność wysiłkowa, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa, rumień gardła, alergiczny nieżyt nosa, bezgłos, kaszel z odpluwaniem, zatkanie nosa	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jamy ustnej, choroba zapalna przewodu pokarmowego, wzdęcia, bóle brzucha, zaburzenia połykania, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, suchość w ustach	Perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, zakażenie przewodu pokarmowego, niedrożność porażenna jelit, obstrukcja przewodu pokarmowego, wodobrzusze, obrzęk warg, skurcz przełyku, wrzód żołądka, choroba refluksowa przełyku, refluksowe zapalenie błony śluzowej żołądka, zwłóknienie pozaotrzewnowe, zaburzenia przewodu pokarmowego, krwawienia z odbytu, guzki krwawnicze, nadmierne wydzielanie śliny, odruchy wymiotne, zaburzenia gruczołów ślinowych, zapalenie warg, aerofagia, odbijanie, ból języka, ból w jamie ustnej, kruchość zębów	Ostre zapalenie trzustki, niezakaźne zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy	Ostra niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka, przebarwienia skóry, suchość skóry, świąd, łysienie	Wysypka ze złuszczeniem, złuszczenie skóry, rumień wędrujący martwiczy, pęcherze z krwistą treścią, alergiczne zapalenie skóry, reakcje skórne, trądzikowe zapalenie skóry, rumień, zwiększona skłonność do siniaczenia, płamica, nadmierna potliwość, nocne poty, zanik paznokci, zaburzenia pigmentacji, przebarwienia skóry, nadmierne owłosienie	Toksyczna martwica naskórka, zespół Stevensa i Johnsona, nadwrażliwość na światło słoneczne, zaburzenia paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni i kości	Skurcze mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, ból szyi, bóle kostne, obrzęk stawów, uczucie dyskomfortu w kończynach, sztywność mięśni, osłabienie siły mięśniowej	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Nefropatia toksyczna, skąpomocz, krwiomocz, niedomoga nerek, częstomocz, zmniejszenie lub zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji, tkliwość piersi, ból brodawek sutkowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, astenia	Zapalenie błon śluzowych, gorączka, zmniejszenie masy ciała, obrzęk tkanek obwodowych, dreszcze	Niewydolność wielonarządowa, zmniejszenie wydolności fizycznej, ból, obrzęk, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, uogólnione obrzęki, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy lub zlokalizowany, zwiększenie masy ciała, wczesne uczucie sytości, uczucie zimna, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Uraz, błąd dawkowania leku	
<p>^a Działania niepożądane kategorii „Badania diagnostyczne” w klasyfikacji układów narządów włączono do kategorii odpowiadających poszczególnym układom narządów. Kilka preferowanych terminów MedDRA, które uznano za zbliżone klinicznie, zgrupowano w jeden element.</p> <p>^b w tym uszkodzenie nabłonka rogówki, erozja rogówki, uszkodzenie rogówki, zmętnienie rogówki, perforacja rogówki, zapalenie rogówki, punkcikowe zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki, niedobór komórek macierzystych rąbka rogówki, zmniejszenie ostrości wzroku, upośledzenie wzroku, niewyraźne widzenie.</p>				

Inne badania kliniczne produktu Teysuno stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną

W japońskich badaniach produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną stosowano inne dawki i schematy dawkowania niż podane w niniejszym protokole, jednak uzyskano podobny profil bezpieczeństwa: najczęstsze działania toksyczne obejmowały objawy ze strony układu krwiotwórczego, pokarmowego oraz zmęczenie i jadłowstręt.

Doświadczenie w grupie chorych na raka żołądka po wprowadzeniu do obrotu

Profil bezpieczeństwa produktu Teysuno w zakresie bezpieczeństwa farmakologicznego oceniano w Japonii w grupie 4 177 pacjentów leczonych Teysuno z powodu zaawansowanego raka żołądka, w badaniu obserwacyjnym, po wprowadzeniu do obrotu. Uzyskano wyniki zbliżone do poprzednich badań sprzed rejestracji leku: główne działania niepożądane obejmowały leukopenię, jadłowstręt i nudności lub wymioty.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Teysuno u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, u których dalsze leczenie inną fluoropirymidyną nie jest możliwe z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy

W podgrupie 53 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, uczestniczących w badaniu obserwacyjnym, obejmującym 200 pacjentów z różnymi guzami litymi, u większości pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (92%), u których wystąpiło toksyczne działanie na układ sercowo-naczyniowy podczas chemioterapii opartej na kapecytabinie lub 5-FU, można było bezpiecznie zmienić leczenie na S-1 i kontynuować je. Nawrotowe, toksyczne działanie na układ sercowo-naczyniowy (stopień 1.) obserwowano u 8% pacjentów.

Inne działania niepożądane obserwowane podczas leczenia S-1 w tej podgrupie pacjentów obejmowały toksyczność hematologiczną stopnia 3.-4. u 8% pacjentów i niehematologiczne działania niepożądane stopnia 2.-4. u 36% pacjentów (neuropatia 15%, zakażenie 7%, incydent zakrzepowo-zatorowy 6%, biegunka 4 %, nudności 2%, zespół dłoniowo-podeszwowy 2%).

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym, obejmującym 47 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami pochodzących z holenderskiego rejestru raka jelita grubego (PLCRC) przechodzących na leczenie S-1 z powodu wywołanego kapecytabiną zespołu dłoniowo-podeszwowego (n=36) lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy (n=10), stopień nasilenia zespołu dłoniowo-podeszwowego zmniejszył się lub objawy ustąpiły całkowicie podczas leczenia S-1 i nie zgłoszono ani jednego przypadku nawrotu toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy u żadnego z 10 pacjentów, u których zmieniono leczenie na S-1 z powodu wystąpienia działań

niepożądanych na układ sercowo-naczyniowy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania toksyczne obejmujące narząd wzroku

Poniżej przedstawiono sposób łączenia w jedną kategorię działań toksycznych obejmujących narząd wzroku. Jedynym działaniem niepożądanym w 3. lub większym stopniu nasilenia było zmniejszenie ostrości widzenia.

- Zaburzenia widzenia obejmują następujące działania niepożądane: niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, wrażenie widzenia błysków światła, zmniejszenie ostrości widzenia i ślepotę;
- Zaburzenia łzawienia obejmują następujące działania niepożądane: zwiększone łzawienie, suchość oczu oraz niedrożność kanalików łzowych;
- Zaburzenia oka obejmują następujące działania niepożądane: świąd, przekrwienie gałki ocznej, podrażnienie oczu, choroby oczu oraz uczucie ciała obcego w oku.

Neuropatia

U pacjentów leczonych produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną opisywano neuropatię ośrodkową i obwodową. Określenie neuropatia obwodowa obejmuje następujące zgłaszane działania niepożądane: obwodowa neuropatia czuciowa, parestezje, osłabienie czucia, neuropatia obwodowa, polineuropatia, neurotoksyczność i zaburzenia czucia.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

W badaniu FLAGS porównującym bezpieczeństwo stosowania u 71 pacjentów w wieku ≥ 70 lat (osoby w podeszłym wieku) i 450 pacjentów w wieku < 70 lat leczonych Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną wykazano, że wszystkie działania niepożądane w 3. lub wyższym stopniu nasilenia (62% vs. 52%), wszystkie poważne działania niepożądane (30% vs. 19%) oraz przedwczesne odstawienie leku z powodu działań niepożądanych produktu Teysuno i cisplatyny (21% vs. 12%) występowały częściej w grupie pacjentów w wieku ≥ 70 lat. W farmakokinetycznych badaniach populacyjnych wykazano, że ekspozycja na 5-FU wykazywała również tendencję zwykłą u pacjentów w starszym wieku, jednak wzrost ekspozycji mieścił się w granicach zmienności osobniczej. Obserwowane zmiany związane z wiekiem przypisywano zmianom czynności nerek wyrażanym za pomocą klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2).

Płeć

W badaniu FLAGS nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa leczenia pomiędzy mężczyznami ($n = 382$) i kobietami ($n = 139$).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.2)

W badaniach FLAGS przeprowadzono porównanie 218 pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek na początku badania (CrCl 51-80 ml/min) oraz 297 pacjentów z prawidłową czynnością nerek na początku badania (CrCl > 80 ml/min) leczonych produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną. Wykazano brak istotnych klinicznie różnic w zakresie bezpieczeństwa u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek i pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

W badaniu przeprowadzonym na grupie pacjentów z niewydolnością nerek najczęściej opisywane działania niepożądane we wszystkich cyklach leczenia obejmowały: biegunkę (57,6%), nudności (42,4%), wymioty (36,4%), zmęczenie (33,3%) i niedokrwistość (24,2%).

W tym badaniu 7 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek otrzymywało produkt Teysuno w dawce 20 mg/m² dwa razy na dobę a 7 pacjentów z ciężką niedomogą nerek — w dawce 20 mg/m² raz na dobę. W 1. cyklu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek nie obserwowano toksyczności ograniczającej wielkość dawki. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego we wszystkich cyklach wynosiła 28,6% w grupie pacjentów z umiarkowaną

i 44,4% w grupie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

W przypadku 1 pacjenta z grupy pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, z powodu działań niepożądanych (biegunka w 2 stopniu nasilnia), które wystąpiły w 11 cyklu leczenia, dawkę produktu Teysuno zmniejszono do 13,2 mg/m² raz na dobę na początku 12 cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań produktu Teysuno w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w populacji dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

U pacjenta, który przyjął największą pojedynczą dawkę produktu Teysuno (1400 mg), wystąpiła leukopenia (3. stopnia). Zgłaszano następujące objawy ostrego przedawkowania: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych, podrażnienie przewodu pokarmowego, krwawienie, depresję, szpiku i niewydolność oddechową. Leczenie farmakologiczne przedawkowania powinno obejmować typowe leczenie i metody wspomagające mające na celu skorygowanie objawów klinicznych i zapobieganie ewentualnym powikłaniom.

Nie jest znana odtrutka skuteczna w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity; Kod ATC: L01BC53.

Mechanizm działania

Teysuno jest doustnym produktem leczniczym pochodnym fluoropirymidyny o działaniu przeciwnowotworowym. Produkt złożony, zawiera stałe proporcje trzech substancji aktywnych: tegafuru (substancja metabolizowana po wchłonięciu do 5-FU o działaniu przeciwnowotworowym), gimeracylu (inhibitor DPD zapobiegający rozkładowi 5-FU) oraz oteracylu (inhibitor fosforybozylotransferazy orotanowej [OPRT] zmniejszający aktywność 5-FU w prawidłowej błonie śluzowej żołądka i jelit. Proporcje substancji czynnych tegafuru, gimeracylu i oteracylu dobrano w stosunku molarnym 1: 0,4 :1, aby zapewnić optymalną ekspozycję na 5-FU i działanie przeciwnowotworowe i jednocześnie ograniczyć działania toksyczne 5-FU.

Tegafur jest prekursorem leku 5-FU o dobrej dostępności biologicznej. Po podaniu doustnym tegafur jest stopniowo przekształcany do 5-FU, głównie w układzie enzymatycznym CYP2A6 w wątrobie. 5-FU jest metabolizowany przez wątrobowy enzym DPD i aktywny w komórkach przez fosforylację do aktywnego metabolitu monofosforanu 5-fluoro-deoksyurydyny (FdUMP). FdUMP i zredukowany kwas foliowy wiążą się z syntazą tymidylową, tworząc potrójny związek kompleksowy hamujący syntezę DNA. Poza tym trifosforan 5-fluorouracydyny (FUTP) zostaje wbudowany do RNA przez co zaburza funkcje RNA.

Gimeracyl spowalnia metabolizm 5-FU przez odwracalne i selektywne hamowanie DPD, głównego enzymu rozkładającego 5-FU, co prowadzi do uzyskania większego stężenia 5-FU w osoczu po mniejszej dawce tegafuru.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że po podaniu doustnym duże stężenia oteracylu są dystrybuowane do tkanek przewodu pokarmowego, natomiast we krwi i tkance nowotworowej stężenia były znacznie mniejsze.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu ze zwiększaniem dawkowania porównywano tolerancję 5-FU w produkcie Teysuno i produkcie zawierającym tegafur i gimeracyl (bez oteracylu). W drugiej grupie, niestosującej oteracylu, nie udało się uzyskać poziomu dawkowania 25 mg/m² ze względu na objawy toksyczności ograniczające dawkę (biegunka w 3. stopniu nasilenia u 2 pacjentów oraz nagłe zatrzymanie krążenia u 1 pacjenta). Profil farmakokinetyczny 5-FU był podobny niezależnie od obecności lub braku oteracylu.

Maksymalne średnie stężenie 5-FU w osoczu (C_{max}) i pole pod krzywą stężenie-czas (AUC) były około 3 razy większe po podaniu produktu Teysuno niż po podaniu jedynie tegafuru mimo 16-krotnie mniejszej dawki w produkcie Teysuno (50 mg tegafuru) w porównaniu z tegafurem w dawce 800 mg stosowanym w monoterapii. Uważa się, że za przedstawione różnice odpowiada hamowanie DPD przez gimeracyl. Maksymalne stężenie uracylu w osoczu obserwowano w 4. godzinie od podania. Stężenie powracało do wartości początkowych po około 48 godz. od podania dawki, co wskazuje na odwracalne hamowanie DPD przez gimeracyl.

W jednym z badań nie stwierdzono wpływu produktu Teysuno na repolaryzację serca u chorych na zaawansowanego raka, zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Konwencji ds. Harmonizacji (ICH). Nie stwierdzono powtarzalnego związku pomiędzy wartościami bezwzględny odstęp QTcF lub zmianą od wartości początkowych a maksymalnym stężeniem osoczym składników produktu Teysuno.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aktualny schemat leczenia opracowano w badaniu I fazy, na podstawie oceny grup otrzymujących Teysuno i cisplatynę w dawkach 30 mg/m² i 60 mg/m² (toksyczność ograniczająca dawkę: zmęczenie, biegunka i odwodnienie), 25 mg/m² i 60 mg/m² oraz 25 mg/m² i 75 mg/m². Mimo braku toksyczności ograniczającej dawkę w ostatniej grupie nie stosowano dawek cisplatyny powyżej 75 mg/m².

W badaniu III fazy FLAGS nie stwierdzono związku pomiędzy AUC dla 5-FU (grupa stosująca produkt Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną) oraz stężeniem 5-FU (grupa stosująca 5-FU z cisplatyną) podczas 1 cyklu oraz parametrów całkowitego okresu przeżycia (OS) lub okresu przeżycia do progresji choroby (PFS).

Przeprowadzono badanie I fazy w celu oceny farmakokinetyki składników i metabolitów produktu Teysuno u pacjentów z chorobą nowotworową i zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Aktywność przeciwnowotworową leczenia mierzono za pomocą wskaźnika „najlepsza ogólna odpowiedź nowotworu na leczenie”. U większości (70,4%) pacjentów stwierdzono stabilny przebieg choroby (na podstawie oceny badacza w oparciu o kryteria RECIST), natomiast u 29,6% najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie miała postać progresji choroby. W pierwszym cyklu leczenia nie obserwowano toksyczności ograniczającej dawkę.

Zaawansowany rak żołądka

Dane z wieloośrodkowego, międzynarodowego (z wyłączeniem państw azjatyckich) badania III fazy prowadzonego z grupą kontrolną i randomizacją metodą otwartej próby w grupie 1029 pacjentów (FLAGS) potwierdzają zasadność stosowania produktu Teysuno w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. W badaniu FLAGS w grupie 521 pacjentów leczono produktem Teysuno (25 mg/m² doustnie dwa razy na dobę przez 21 dni, następnie 7-dniowa przerwa) w skojarzeniu z cisplatyną (75 mg/m² we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie). W badaniu porównywano aktualny schemat dawkowania oraz dawkowanie 5-FU (1000 mg/m²/24 godz. w ciągłym wlewie dożylnym w dniach 1-5 co 4 tygodnie) w skojarzeniu z cisplatyną (100 mg/m² we wlewie dożylnym w 1. dniu co 4 tygodnie) w grupie 508 pacjentów. Charakterystyki pacjentów są

umieszczone w tab. 10.

Tabela 10. Dane demograficzne oraz podstawowa charakterystyka pacjentów w badaniu FLAGS

	Teysuno + Cisplatyna 75 mg/m ² (n=521)	5-FU + Cisplatyna 100 mg/m ² (n=508)
Płeć, n (%)		
Męska	382 (73)	347 (68)
Żeńska	139 (27)	161 (32)
Wiek, lata		
Średnia (Przedział wiekowy)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
Biała	447 (86)	438 (86)
Murzyn lub Afroamerykanin	5 (1.0)	7 (1.4)
Azjata	4 (0.8)	4 (0.8)
Indianin lub rodowici mieszkańcy Alaski	4 (0.8)	6 (1.2)
Inni	61 (12)	53 (10)
Skala ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Umieszczenie ogniska pierwotnego, n (%)		
Żołądek	438 (84)	417 (82)
Wpust żołądka	82 (16)	88 (17)
Obie możliwości	1 (0.2)	3 (0.6)
Zmiany przerzutowe, n (%)		
≥2 miejsca przerzutu	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Pod względem OS produkt Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną był co najmniej równoważny (non-inferior) 5-FU w skojarzeniu z cisplatyną (patrz tabela 11). W czasie pierwotnej analizy, mediana OS w grupie leczonych pacjentów wynosiła 18,3 miesiący.

Tabela 11. Całkowity okres przeżycia oraz okres przeżycia do progresji choroby w badaniu FLAGS

Populacja	Teysuno + Cisplatyna		5-FU + Cisplatyna		Hazard względny [95% CI]
	n	Średni okres przeżycia [95% CI], miesiące	n	Średni okres przeżycia [95% CI], miesiące	
Całkowity okres przeżycia					
Analiza zgodna z intencją leczenia					
Badanie FLAGS	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Badanie FLAGS	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Okres przeżycia do progresji choroby					
Badanie FLAGS	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

CI = przedział ufności; Badanie FLAGS (Full analysis set) = wszyscy leczeni pacjenci, objęci randomizacją (analiza populacji)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zrezygnowała z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu Teysuno we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży z rozpoznaniem gruczolaka żołądka (Informacje na temat stosowania u dzieci - patrz punkt 4.2).

Rak jelita grubego i odbytnicy z przerzutami po zmianie leczenia na produkt Teysuno, gdy dalsze leczenie inną fluoropirymidyną nie jest możliwe z powodu wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy.

W europejskim badaniu obserwacyjnym, obejmującym 200 pacjentów, u których z powodu wystąpienia toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy zmieniono leczenie oparte na 5-FU lub kapecytabinie na leczenie produktem Teysuno, występuje podgrupa pacjentów z rakiem jelita grubego i

odbytnicy z przerzutami (n=53). W tej podgrupie, u większości pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (92%), można było bezpiecznie zmienić leczenie na S 1 i kontynuować je, niezależnie od zastosowanego leczenia skojarzonego. Nawrotowe toksyczne działanie na układ sercowo-naczyniowy (stopnia 1.) obserwowano u 8% pacjentów. Dzięki tej zmianie 100% pacjentów mogło ukończyć planowaną chemioterapię. Ponadto, w przypadku pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami mediana całkowitego przeżycia wyniosła 26 miesięcy (95% CI 22-31), z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wynoszącym 12%.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym obejmującym 47 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami pochodzących z holenderskiego rejestru raka jelita grubego (PLCRC) zmieniających na leczenie S-1 z powodu wywołanego kapecytabiną zespołu dłoniowo-podeszwowego (n=36) lub toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy (n=10), mediana czasu od rozpoczęcia leczenia kapecytabiną do pierwszej udokumentowanej progresji choroby po rozpoczęciu leczenia S-1 wyniosła 414 dni (95% przedział ufności 332-568 dni).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono trzy badania oceniające farmakokinetykę (PK) dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną oraz 18 badań PK oceniających monoterapię w poszczególnych schematach dawkowania. Wszystkie badania objęły pacjentów z rozpoznaniem nowotworów.

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki Teysuno 50 mg (w przeliczeniu na zawartość tegafuru) (około 30 mg/m² na podstawie typowych wartości pc. 1,56-2,10 m²; n=14), mediany T_{max} u mężczyzn dla poszczególnych składników produktu Teysuno (tegafur, gimeracyl i oteracyl) wynosiły odpowiednio 0,5, 1,0 i 2,0 godz. a średnie ± odchylenie standardowe (SD) AUC_{0-inf} oraz C_{max} odpowiednio 14595 ± 4340 ng.godz./ml i 1762 ± 279 ng/ml dla tegafuru, 1884 ± 640 ng.godz./ml i 452 ± 102 ng/ml dla gimeracylu oraz 556 ± 281 ng.godz./ml i 112 ± 52 ng/ml dla oteracylu. Mediana T_{max} dla 5-FU wyniosła 2,0 godz., średnia wartość AUC_{0-inf} 842 ± 252 ng.godz./ml i 174 ± 58 ng/ml. Po 10 godzinach od podawania dawki stwierdzano mierzalne poziomy tegafuru, gimeracylu, oteracylu i 5-FU. Stan stacjonarny ustala się najpóźniej do 8. dnia po podaniu dawki 30 mg/m² tegafuru, gimeracylu i oteracylu.

Po podaniu wielu dawek (30 mg/m², w przeliczeniu na zawartość tegafuru, dwa razy na dobę) przez 14 dni, n=10) mediana T_{max} tegafuru, gimeracylu i oteracylu wynosiła odpowiednio 0,8; 1,0 i 2,0 godz., a średnie wartości ±SD AUC_(0-12h) oraz C_{max} odpowiednio 19967 ± 6027 ng.godz./ml i 2970 ± 852 ng/ml dla tegafuru, 1483 ± 527 ng.godz./ml i 305 ± 116 ng/ml dla gimeracylu oraz 692 ± 529 ng.godz./ml i 122 ± 82 ng/ml dla oteracylu. Mediana T_{max} dla 5-FU wyniosła 2,0 godz., średnia wartość AUC_(0-12h) 870 ± 405 ng.godz./ml i 165 ± 62 ng/ml.

Po podaniu produktu Teysuno podczas posiłku obserwowano zmniejszenie AUC_{0-inf} oteracylu o około 71% a gimeracylu o około 25% w porównaniu do stosowania na czczo. Skojarzone stosowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI) zmniejszało, choć nie całkowicie, wpływ posiłków na profil farmakokinetyczny oteracylu. Po posiłku następowało 15% zmniejszenie AUC_{0-inf} 5-FU w stosunku do wartości obserwowanych na czczo. Ekspozycja na tegafur nie zależała od posiłków (dowodzi to braku zależności od posiłków).

Średnie wartości AUC_{0-inf} i C_{max} dla 5-FU były około 3-krotnie większe po podaniu produktu Teysuno (w dawce równoważnej 50 mg tegafuru) niż po podaniu tegafuru w monoterapii (800 mg). Z kolei AUC_{0-inf} i C_{max} dla metabolitu 5-FU α-fluoro-β-alaniny (FBAL) były około 15-22-krotnie mniejsze po podaniu produktu Teysuno niż po podaniu tegafuru.

Oteracyl, składnik preparatu Teysuno, nie wpływał na profil farmakokinetyczny 5-FU, tegafuru, gimeracylu, FBAL ani uracylu, natomiast gimeracyl nie wpływał na profil farmakokinetyczny tegafuru.

Dystrybucja

Wiązanie oteracylu, gimeracylu, 5-FU i tegafuru z białkami wynosi odpowiednio 8,4%, 32,2%, 18,4% i 52,3%. Wiązanie z białkami w surowicy krwi ludzkiej nie zależy od stężenia w zakresie 0,1 do 1,0 µg/ml (oteracyl, gimeracyl, 5-FU) oraz 1,2-11,8 µg/ml (tegafur).

Brak danych klinicznych na temat dystrybucji składników produktu Teysuno znakowanych izotopami radioaktywnymi. Brak danych na temat dożylnego podawania produktu Teysuno ludziom, jednak objętość dystrybucji można w przybliżeniu oszacować na podstawie danych dotyczących pozornej objętości dystrybucji i wydalania leku z moczem na poziomie 16 l/m², 17 l/m² i 23 l/m² odpowiednio dla tegafuru, gimeracylu i oteracylu.

Metabolizm

Głównym szlakiem metabolicznym tegafuru jest rozkład do 5-FU przez układ enzymatyczny CYP2A6 w wątrobie. Gimeracyl zachowuje stabilność w ekstrakcie z ludzkiej wątroby (frakcja S9) w obecności soli litu 5'-fosfosiarczanu 3'-fosforanu adenozy (PAPS; kofaktor dla sulfotransferazy) lub fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH). Na podstawie wyników badań *in vitro* ustalono, że część oteracylu nie jest enzymatycznie rozkładana do 5-azauracylu (5-AZU) w soku żołądkowym, a w dalszych częściach przewodu pokarmowego zostaje przekształcona w kwas cyjanurowy (CA). 5-AZU i CA nie hamują aktywności enzymatycznej OPRT. Ze względu na niewielką przepuszczalność jedynie niewielka ilość oteracylu jest metabolizowana w wątrobie.

W badaniach *in vitro* w mikrosomach ludzkiej wątroby wykazano, że tegafur, gimeracyl ani oteracyl nie wykazują istotnego działania hamującego wobec badanych izoenzymów układu enzymatycznego cytochromu P450 (tj. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4). W badaniach *in vitro* z zastosowaniem pierwotnych hodowli ludzkich hepatocytów wykazano, że tegafur (0,7-70 µM), gimeracyl (0,25/02 µM) i oteracyl (0,04/04 µM) powodują niewielką indukcję lub nie powodują indukcji aktywności metabolicznej układów enzymatycznych CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A 4/5.

W badaniach klinicznych, w których oceniano aktywność DPD na podstawie stężenia uracylu w osoczu, po podaniu pojedynczej dawki 800 mg tegafuru nie stwierdzono istotnych zmian osoczowego stężenia uracylu, natomiast po podaniu pojedynczej dawki produktu Teysuno osoczowe stężenie uracylu znacznie wzrosło ze względu na hamowanie aktywności DPD przez gimeracyl. Po podaniu produktu Teysuno w dawce pojedynczej (50 mg) i dawkach wielokrotnych (30 mg/m²) dwa razy na dobę maksymalne stężenia uracylu u ludzi obserwowano po około 4 godzinach od podania dawki, co świadczy o hamowaniu aktywności DPD. Podobny hamujący efekt występował po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Stężenie uracylu w osoczu powróciło do poziomu wyjściowego po około 48 godzinach od podania, co wskazuje na przemijającą charakterystykę hamowania DPD przez gimeracyl.

Eliminacja leku

Pozorny okres półtrwania ($T_{1/2}$) fazy eliminacji 5-FU po podaniu produktu Teysuno (zawierającego tegafur, prekursor 5-FU) był dłuższy (około 1,6-1,9 godz.) niż analogiczny parametr dla 5-FU podawanego dożylnie, cytowany we wcześniejszych publikacjach (10-20 minut). Po podaniu pojedynczej dawki produktu Teysuno, $T_{1/2}$ tegafuru wynosił 6,7-11,3 godz., $T_{1/2}$ gimeracylu 3,1-4,1 godz. a $T_{1/2}$ oteracylu 1,8-9,5 godz.

Stwierdzono, że po podaniu pojedynczej dawki produktu Teysuno z moczem w postaci niezmienionej usuwane jest około 3,8-4,2% dawki tegafuru, 65-72% dawki gimeracylu i 3,5-3,9% oteracylu. Analiza metabolitów wykazała, że 9,5-9,7% podanej dawki tegafuru wydalą się z moczem w postaci 5-FU, a około 70-77% w postaci FBAL, co odpowiada około 83-91% podanej dawki produktu Teysuno (łącznie ilość tegafuru + 5-FU + FBAL). Po podaniu produktu Teysuno nie stwierdzono wpływu gimeracylu na klirens tegafuru, FBAL i 5-FU w porównaniu ze stosowaniem tegafuru w monoterapii.

Liniowość (brak liniowości)

W japońskim badaniu I fazy z pięcioma grupami dawkowania od 25 do 200 mg/kg stwierdzono proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji na tegafur, gimeracyl i oteracyl, jednak zwiększenie ekspozycji na 5-FU było większe niż wynikałoby to proporcjonalnie z samego zwiększenia dawki tegafuru.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

W populacyjnym badaniu farmakokinetycznym (PK) w grupie 315 pacjentów oceniano zależności między składnikami i metabolitami produktu Teysuno na różne czynniki, w tym płeć, wiek, dietę, pochodzenie etniczne (rasa kaukaska vs rasa azjatycka), czynność nerek i czynność wątroby. Głównym czynnikiem warunkującym ekspozycję na gimeracyl i 5-FU była czynność nerek oceniana na podstawie klirensu kreatyniny. Pogarszaniu się czynności nerek towarzyszyło zwiększenie ekspozycji na 5-FU w stanie stacjonarnym. Wykazano również, że tendencja w zakresie zmian farmakokinetyki produktu Teysuno z wiekiem jest związana ze zmianami czynności nerek mierzonymi na podstawie klirensu kreatyniny.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

W badaniach I fazy oceniających monoterapię produktem Teysuno w dawce 30 mg/m² dwa razy na dobę (maksymalna tolerowana dawka w monoterapii) oraz farmakokinetykę składników i metabolitów w grupie pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (CrCl 51-80 ml/min) stwierdzono zwiększenie średniej AUC_{0-inf} 5-FU w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (CrCl >80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30- 50 ml/min), którzy otrzymali dawkę zmniejszoną do 20 mg/m² dwa razy na dobę nie wykazano istotnego zwiększenia średniego AUC_{0-inf} 5-FU w porównaniu z grupą zdrowych pacjentów. Analiza po zwiększeniu ekspozycji na 5-FU u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek w cytowanym badaniu oraz wyniki symulacji w analizie populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazują, że dawka produktu Teysuno 25 mg/m² dwa razy na dobę u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek umożliwia osiągnięcie podobnego osoczowego stężenia 5-FU jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek otrzymujących dawkę 30 mg/m² dwa razy na dobę w monoterapii oraz pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek otrzymujących dawkę 20 mg/m² dwa razy na dobę.

Po zmniejszeniu dawki produktu Teysuno do 20 mg/m² raz na dobę w grupie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) wartości AUC_{0-inf} po podaniu pojedynczej dawki oraz AUC_{0-τ} po podaniu wielu dawek 5-FU były około 2-krotnie większe w grupie z ciężką niewydolnością nerek niż w grupie z prawidłową czynnością nerek otrzymującej dawkę 30 mg/m² dwa razy na dobę. W związku z tym, w tych grupach należy oczekiwać porównywalnej dobowej ekspozycji na 5-FU, ponieważ dobową ekspozycję w grupie z ciężką niewydolnością nerek była oceniana na podstawie dawkowania produktu Teysuno raz na dobę, natomiast ekspozycja w grupie z prawidłową czynnością nerek — na podstawie podawania produktu Teysuno dwa razy na dobę. Należy jednak zauważyć, że ekspozycja na 5-FU może być zmienna i nieoczekiwanie większa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, ze względu na okresowe wahania czynności tego narządu.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie stwierdzono istotnych różnic AUC między 5-FU, tegafurem, gimeracylem lub oteracylem po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych produktu Teysuno 30 mg/m² dwa razy na dobę u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie C_{max} 5-FU i gimeracylu w grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z pacjentami zdrowymi. Podobnej różnicy nie obserwowano jednak w przypadku stosowania dawek powtarzanych.

Wpływ rasy pacjenta

W badaniu fazy I oceniano farmakokinetykę monoterapii produktem Teysuno wśród pacjentów rasy

azjatyckiej (Chiny i Malezja) oraz kaukaskiej (USA). AUC_{0-12} tegafuru była większa wśród pacjentów rasy azjatyckiej aniżeli u pacjentów rasy kaukaskiej, co potwierdza mniejszą aktywność CYP2A6 wśród pacjentów rasy azjatyckiej. Wartości AUC_{0-12} dla gimeracylu i uracylu były porównywalne w obu grupach, co sugeruje, że hamowanie aktywności DPD było zbliżone u przedstawicieli obu grup. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy ekspozycji na 5-FU pomiędzy obiema grupami. AUC_{0-12} dla oteracylu wśród przedstawicieli rasy azjatyckiej było o połowę mniejsze niż wśród osób rasy kaukaskiej, jednak różnica nie była statystycznie istotna ze względu na dużą zmienność.

Badania obejmujące pacjentów w Japonii sugerują wpływ polimorfizmu układu enzymatycznego CYP2A6*4 na farmakokinetykę produktu Teysuno. Wprawdzie warianty CYP2A6 są związane ze zmiennością farmakokinetyczną tegafuru, jednak AUC gimeracylu (zależna od czynności nerek), jest kluczowym czynnikiem narzucającym zmienność farmakokinetyczną 5-FU. W badaniu III fazy (FLAGS) AUC tegafuru była istotnie większa u pacjentów z allelem CYP2A6*4, jednak nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem AUC 5-FU ani częstości występowania działań niepożądanych. Dlatego wydaje się, że różnice dotyczące polimorfizmu CYP2A6 u przedstawicieli rasy kaukaskiej i azjatyckiej nie stanowią istotnego wyznacznika różnic w MTD między tymi populacjami. Jednak ograniczone dane na temat genotypu układu enzymatycznego CYP2A6*4/*4 genotypu w populacji pacjentów w Japonii leczonych produktem Teysuno sugerują znacznie mniejsze stężenia 5-FU w tej subpopulacji. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania w subpopulacji pacjentów w Japonii. Allel genu CYP2A6*4 występuje rzadko wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych produktu Teysuno wśród dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności wielokrotnych dawek u szczurów, psów i małp obserwowano zmiany towarzyszące zazwyczaj stosowaniu produktów leczniczych o działaniu przeciwnowotworowym: objawy toksyczności w populacjach szybko dzielących się komórek, np. niedokrwistość, spadek odporności i zaburzenia układu pokarmowego, zaburzenia spermatogenezy i zanik męskich oraz żeńskich narządów rozrodczych.

Stwierdzano różnorodne zaburzenia dermatologiczne u szczurów (rogowacenie poduszek łap i ogona) i psów (tworzenie nadżerek i wykwitów pokrytych skorupą) otrzymujących leczenie produktem Teysuno. Po podaniu powtarzanych dawek obserwowano również odwracalne przebarwienia skóry i zmętnienie rogówki u psów oraz zaćmę u szczurów.

Wydaje się, że produkt Teysuno nie wpływa na płodność samców i samic szczurów, jednak podanie produktu szczurom lub królikom w dowolnym okresie po zapłodnieniu prowadziło do różnorodnych zaburzeń narządów zewnętrznych, trzewnych oraz szkieletu płodów. Istnieje, zatem duże ryzyko toksyczności dla zarodków i płodów podczas stosowania produktu w dawkach leczniczych, głównie ze względu na działanie tegafuru (5-FU) i w mniejszym stopniu oteracylu.

Produkt Teysuno nie wykazywał działania rakotwórczego u szczurów ani myszy. W badaniach *in vitro* (test Ames) nie stwierdzono działania mutagennego produktu Teysuno. Produkt Teysuno wykazywał działanie klastogenne w badaniach *in vitro* w hodowli komórek płuc chomika chińskiego oraz słabe działanie klastogenne *in vivo* w szpiku kostnym myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Skład otoczki kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan

Talk

Tusz do nadruku

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Indygotyna (E132)

Wosk Carnauba

Szelak wybielany

Glicerylu monooleinian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PCTFE/PVC/Al nieprzejryste blistry zawierające po 14 kapsułek. Opakowanie zawiera 42 kapsułki lub 84 kapsułki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po kontakcie z kapsułkami należy umyć ręce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 marca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopad 2015 r.

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Teysuno, 15 mg/4,35 mg/11,8 mg, kapsułki twarde
Tegafur/gimeracyl/oteracyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg tegafuru, 4,35 mg gimeracylu i 11,8 mg oteracylu (w postaci soli jednopotasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Teysuno kapsułki twarde zawierają również laktozę.
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde.

42 kapsułki
84 kapsułek
126 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE BLISTROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teysuno, 15 mg/4,35 mg/11,8 mg, kapsułki
Tegafur/gimeracyl/oteracyl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Nordic Group B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teysuno, 20 mg/5,8 mg/15,8 mg, kapsułki twarde
Tegafur/gimeracyl/oteracyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg tegafuru, 5,8 mg gimeracylu i 15,8 mg oteracylu (w postaci soli jednopotasowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Teysuno kapsułki twarde zawierają również laktozę.
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde.

42 kapsułki
84 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE BLISTROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teysuno, 20 mg/5,8 mg/15,8 mg, kapsułki
Tegafur/gimeracyl/oteracyl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Nordic Group B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Teysuno, 15 mg/4,35 mg/11,8 mg, kapsułki twarde tegafur/gimeracyl/oteracyl

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Teysuno i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Teysuno
3. Jak stosować lek Teysuno
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Teysuno
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Teysuno i w jakim celu się go stosuje

Lek Teysuno zawiera substancje czynne tegafur, gimeracyl i oteracyl.

Teysuno jest pochodną fluoropirymidyny zaliczaną do leków przeciwnowotworowych, które hamują wzrastanie komórek nowotworowych.

Lek Teysuno stosuje się w:

- leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka żołądka jednocześnie z cisplatiną, innym lekiem przeciwnowotworowym.
- leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy, który rozprzestrzenił się do innych części ciała (rak z przerzutami) i gdy nie jest możliwe rozpoczęcie lub kontynuowanie leczenia za pomocą innej fluoropirymidyny (leki przeciwnowotworowe z tej samej grupy do której należy Teysuno) z powodu wystąpienia działań niepożądanych dotyczących skóry dłoni lub stóp (zespół dłoniowo-podeszwy) lub serca. U tych pacjentów Teysuno stosuje się jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Teysuno

Kiedy nie stosować leku Teysuno

- jeśli pacjent ma uczulenie na tegafur, gimeracyl, oteracyl lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki przeciwnowotworowe, np. fluorouracyl i kapecytabinę lub miał ciężkie i nieoczekiwane reakcje po podaniu fluoropirymidyn;
- jeśli u pacjenta nie stwierdzono aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropirymidyny (całkowity niedobór DPD);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią;
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę krwi;
- jeśli pacjent ma chorobę nerek wymagającą leczenia dializami;
- jeśli aktualnie jest prowadzone lub było prowadzone w okresie ostatnich 4 tygodni leczenie brywudyną w ramach terapii ospy wietrznej lub półpaśca;

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Teysuno należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje:

- choroba krwi;
- choroba nerek;
- objawy żołądkowe i (lub) jelitowe, np. ból brzucha, biegunka, wymioty i odwodnienie;
- choroba oczu, np. „suche oko” lub nasilone łzawienie;
- aktualnie występuje lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta.
- występuje częściowy niedobór aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropirymidyny;
- członek rodziny, który ma całkowity lub częściowy niedobór enzymu dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD);

Niedobór DPD: niedobór DPD jest chorobą genetyczną, która zazwyczaj nie powoduje żadnych problemów zdrowotnych, dopóki pacjent nie otrzyma niektórych leków. Jeśli pacjent ma niedobór DPD i przyjmuje lek Teysuno, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (wymienionych w punkcie 4 – “Możliwe działania niepożądane”). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wykonać u pacjenta badanie w celu sprawdzenia, czy nie występuje niedobór DPD. Jeśli u pacjenta stwierdzono brak aktywności tego enzymu, nie powinien on być leczony lekiem Teysuno. Jeśli aktywność tego enzymu jest zmniejszona (częściowy niedobór enzymu), lekarz może przepisać zmniejszoną dawkę leku. Nawet jeśli wynik badania niedoboru DPD jest negatywny, nadal mogą wystąpić ciężkie i zagrażające życiu pacjenta działania niepożądane.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Teysuno u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Teysuno a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

**Nie wolno przyjmować brywudyny (lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu półpaśca lub ospy wietrznej) w tym samym czasie co leczenie lekiem Teysuno (w tym w okresach przerw, bez przyjmowania kapsulek).
Jeżeli pacjent przyjmował brywudynę musi poczekać przynajmniej 4 tygodnie po zakończeniu przyjmowania brywudyny zanim zacznie przyjmować lek Teysuno. Patrz punkt „Kiedy nie przyjmować leku Teysuno”.**

Należy także zachować szczególną ostrożność podczas stosowania następujących leków:

- inne leki pochodne fluoropirymidyny, np. lek przeciwgrzybiczy flucytozyna. Nie można zastępować lekiem Teysuno innego doustnego leku zawierającego fluoropirymidynę;
- inhibitory enzymu CYP2A6, który aktywuje działanie leku Teysuno, np. tranilcypromina i metoksalen;
- kwas folinowy (często stosowany w chemioterapii metotreksatem);
- leki zmniejszające krzepliwość krwi: leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (np. warfaryna);
- leki stosowane w terapii napadów drgawkowych lub drżeń mięśniowych, np. fenytoina;
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej, np. allopurynol.

Teysuno z jedzeniem i pićm

Lek Teysuno należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka zamierza zajść w ciążę, zaszła w ciążę lub przypuszcza, że jest w ciąży, przed rozpoczęciem leczenia powinna bezwzględnie powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Pacjentka nie może przyjmować leku Teysuno, jeśli przypuszcza lub ma pewność, że zaszła w ciążę. Podczas stosowania leku Teysuno i przez kolejnych sześć miesięcy pacjenci powinni koniecznie stosować środki antykoncepcyjne. Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia.

Podczas stosowania leku Teysuno pacjentka nie powinna karmić piersią.
Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ lek Teysuno może powodować zmęczenie, nudności lub niewyraźne widzenie, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć opinii lekarza.

Teysuno zawiera laktozę (cukier mleczny).

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć opinii lekarza.

3. Jak stosować lek Teysuno

Lek Teysuno należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Lekarz zaleci kiedy, jak długo i w jakiej dawce należy stosować lek. Lekarz ustali odpowiednią dawkę leku Teysuno na podstawie masy ciała i wzrostu pacjenta. Lekarz może zmniejszyć dawkę, jeśli wystąpią zbyt ciężkie działania niepożądane.

Kapsułki leku Teysuno należy połykać w całości, popijając wodą, co najmniej godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. Lek Teysuno należy przyjmować dwa razy na dobę, rano i wieczorem.

W leczeniu raka żołądka:

Kapsułki leku Teysuno najczęściej przyjmuje się przez 21 dni, a następnie leczenie przerywa na 7 dni (nie przyjmuje się żadnej kapsułki w tym czasie). Leczenie prowadzi się w powtarzanych, 28-dniowych cyklach leczenia.

Lek Teysuno będzie stosowany z innym lekiem przeciwnowotworowym, cisplatyną. Po 6 cyklach leczenie cisplatyną zostanie zakończone, natomiast kontynuowane będzie stosowanie leku Teysuno.

W leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy, który rozprzestrzenił się do innych części ciała:

Kapsułki leku Teysuno najczęściej przyjmuje się przez 14 dni, a następnie leczenie przerywa na 7 dni (nie przyjmuje się żadnej kapsułki w tym czasie). Leczenie prowadzi się w powtarzanych, 21-dniowych cyklach leczenia.

Lek Teysuno będzie stosowany z innym lekiem przeciwnowotworowym (cisplatyną, oksaliplatyną, irynotekanem lub bewacyzumabem), w zależności od schematu leczenia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Teysuno

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Teysuno

Nie należy stosować pominiętej dawki i nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować leczenie według ustalonego schematu i zasięgnąć porady lekarza.

Przerwanie stosowania leku Teysuno

Po przerwaniu stosowania leku Teysuno nie występują działania niepożądane. Jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpadaczkowe i planuje się przerwanie stosowania leku Teysuno, konieczne może być dostosowanie dawki innych leków.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem produktu należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Teysuno może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niekiedy pacjenci mogą sami zaobserwować działania niepożądane, jednak rozpoznanie innych działań niepożądanych może spowodować konieczność wykonania analiz krwi. Lekarz prowadzący kurację przedstawi pacjentowi i wyjaśni ewentualne zagrożenia oraz korzyści związane z leczeniem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej, niż u 1 na 10 osób):

- **Biegunka, nudności, wymioty, zaparcia**
 - o Jeśli wystąpi biegunka więcej niż 4 razy dziennie lub w środku nocy, lub jeśli wystąpi biegunka oraz ból w jamie ustnej, **należy jak najszybciej przerwać stosowanie leku Teysuno i powiadomić lekarza prowadzącego leczenie.**
 - o Jeśli wystąpi biegunka, należy zrezygnować z pokarmów pikantnych, o dużej zawartości błonnika i tłuszczów.
 - o Pomiędzy posiłkami należy przyjmować duże ilości płynów w celu uzupełnienia utraconych płynów i zapobiegania odwodnieniu, hipowolemii (zbyt małej objętości krwi), a także zaburzeń składu elektrolitów i innych substancji chemicznych krwi.
 - o Jeśli wystąpią nudności i pacjent zwymiotuje dawkę leku, powinien o tym powiedzieć lekarzowi. Po wymiotach nie wolno przyjmować kolejnej dawki.
 - o Jeśli w ciągu 24 godzin pacjent zwymiotuje więcej niż dwa razy, **powinien przerwać stosowanie leku Teysuno i jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.**
 - o Aby złagodzić dolegliwości związane z nudnościami i wymiotami:
 - Jeśli wystąpią mdłości, należy się położyć lub przez chwilę głęboko oddychać.
 - Należy unikać zbyt ciasnych ubrań.
- **Niedobór czerwonych krwinek** prowadzący do niedokrwistości:
 - o Mogą wystąpić pewne objawy, np. zimne dłonie i stopy, blady odcień skóry, zawroty głowy, zmęczenie, duszność.
 - o Jeśli wystąpią którekolwiek z wymienionych objawów, należy unikać zbyt obciążających zajęć i zapewnić sobie dużo snu i odpoczynku.
- **Niedobór białych krwinek** prowadzący do zwiększenia ryzyka ciężkich zakażeń miejscowych (np. w jamie ustnej, płucach, drogach moczowych) lub zakażeń krwi.
 - o Mogą wystąpić takie objawy, jak gorączka, dreszcze, kaszel, ból gardła.
 - o Jeśli wystąpi gorączka 38,5°C lub większa, **należy przerwać stosowanie leku Teysuno i jak najszybciej powiadomić lekarza.**
 - o Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, należy unikać zatłoczonych miejsc, przepłukiwać usta i gardło po powrocie do domu, myć ręce przed posiłkami oraz przed użyciem i po użyciu toalety.
- **Niedobór płytek krwi** zwiększający ryzyko krwawienia:
 - o Jeśli wystąpi krwawienie na skórze, w jamie ustnej (po szczotkowaniu zębów), z nosa, dróg oddechowych, żołądka, jelit itp., **należy przerwać stosowanie leku Teysuno i jak najszybciej powiadomić lekarza.**
 - o Aby zmniejszyć ryzyko krwawienia, należy unikać ciężkiej pracy i uprawiania męczących dyscyplin sportowych. Zmniejszy to narażenie na urazy i siniaczenie. Należy nosić luźną odzież, chroniącą skórę. Ostrożnie szczotkować zęby i czyścić nos.
- **Utrata apetytu (jadłowstręt)** może powodować zmniejszenie masy ciała i odwodnienie.
 - o Przyjmowanie zbyt małej ilości pokarmów i (lub) płynów może prowadzić do odwodnienia.
 - o Jeśli wystąpi odwodnienie, pacjent może odczuwać jego objawy, np. suchość w ustach, osłabienie, suchość skóry, zawroty głowy, skurcze mięśni.
 - o Należy starać się często jeść małe posiłki. Unikać pokarmów o dużej zawartości tłuszczu i intensywnym zapachu. Pacjent powinien jak najwięcej jeść, by utrzymać dobry stan odżywienia, nawet jeśli nie czuje się głodny.
 - o Jeśli wystąpi zmęczenie oraz gorączka z utratą apetytu, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.
- **Zaburzenia nerwów:** może występować drętwienie, mrowienie, ból, zaburzenia czucia, osłabienie mięśni, drżenia lub trudności w poruszaniu się.

- **Oslabienie i zmęczenie;** mogą świadczyć o działaniach niepożądanych innych leków.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 osób):

- **Układ nerwowy:** ból głowy, zawroty głowy, bezsenna, zaburzenia smaku.
- **Oczy:** choroby oczu, zwiększenie lub zmniejszenie dyskomfortu podczas łzawienia, zaburzenia widzenia, ciężka choroba z powstawaniem pęcherzy na powierzchni oka, ubytki powierzchniowej warstwy oka (erozja rogówki).
- **Uszy:** zaburzenia słuchu.
- **Naczynia krwionośne:** wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze, zakrzepy krwi w nogach i płucach.
- **Płuca i nos (drogi oddechowe):** duszność, kaszel.
- **Przewód pokarmowy w tym jama ustna:** suchość w jamie ustnej, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle i przełyku, czkawka, ból brzucha, niestrawność, zapalenie żołądka lub jelit, perforacja żołądka, jelita cienkiego i jelita grubego.
- **Wątroba:** zażółcenie oczu i skóry, zmiany w badaniach krwi odzwierciedlających funkcję wątroby.
- **Skóra:** wypadanie włosów, swędzenie skóry, wysypka (lub zapalenie skóry, odczyn skórny), suchość skóry, odczyn skórny na stopach i dłoniach (ból, obrzęk i zaczerwienienie dłoni i (lub) stóp), plamy na skórze o ciemniejszym zabarwieniu.
- **Nerki:** zmniejszenie ilości moczu, zmiany w badaniach krwi odzwierciedlających czynność nerek, niedomoga i niewydolność nerek.
- **Inne:** dreszcze, zmniejszenie masy ciała, obrzęk określonych okolic ciała, bóle kości i mięśni.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 na 1 000 osób):

- **Zaburzenia psychiczne:** widzenie i słyszenie nieistniejących rzeczy, zmiany osobowości, niezdolność do pozostawania bez ruchu, splątanie, nerwowość, depresja, zaburzenia seksualne.
- **Układ nerwowy:** zaburzenia głosu, niemożność mówienia i rozumienia słów, zaburzenia pamięci, niepewny chód, zaburzenia równowagi, osłabienie siły mięśni po jednej stronie ciała, senność, zapalenie nerwów, zaburzenia węchu, zaburzenia funkcji mózgu, omdlenia, utrata przytomności, udar mózgu, drgawki.
- **Oczy:** swędzenie i zaczerwienienie oczu, reakcje alergiczne oczu, opadanie górnej powieki.
- **Uszy:** zawroty głowy, uczucie zatkania uszu, nieprzyjemne uczucie w uszach.
- **Serce:** nieregularne lub szybkie bicie serca, ból w klatce piersiowej, nagromadzenie się płynu wokół serca, zawał serca, niewydolność serca.
- **Naczynia krwionośne:** zapalenie żył, uderzenia gorąca.
- **Płuca i drogi oddechowe:** katar, zmiana głosu, uczucie zatkania nosa, zaczerwienienie gardła, katar sienny.
- **Przewód pokarmowy w tym jama ustna:** refluks żołądkowo-przełykowy, zwiększenie wydzielania śliny, nadmierne odbijanie, zapalenie warg, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, ból w jamie ustnej, nieprawidłowe skurcze mięśni przełyku, zablokowanie żołądka i jelit, wrzód żołądka, włóknienie w przestrzeni zaotrzewnowej, kruchość i łamliwość zębów, trudności z połykaniem, zaburzenia gruczołów ślinowych.
- **Skóra:** zblednięcie koloru skóry, złuszczenie skóry, nadmierne owłosienie, zanik paznokci, nadmierne pocenie się.
- **Zaburzenia ogólne:** pogorszenie stanu ogólnego, zwiększenie masy ciała, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból nowotworowy i krwawienie z powodu nowotworu, niewydolność wielonarządowa.
- **Zmiany wyników badań krwi:** nadmierne stężenie glukozy we krwi, nadmierne stężenie lipidów we krwi, zmiany czasu krzepnięcia krwi, zbyt duże lub zbyt małe stężenie białka.
- **Inne:** częste oddawanie moczu, obecność krwi w moczu, ból szyi, ból pleców, ból piersi, sztywność lub kurcze mięśni, obrzęk stawów, uczucie dyskomfortu w kończynie, osłabienie mięśni, zapalenie stawów, ból.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 na 10 000 osób) i bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 osób):

- ostra niewydolność wątroby

- zakażenie trzustki
- rozpad mięśni
- utrata węchu
- uczulenie na światło słoneczne
- rozsiane krzepnięcie krwi i krwawienia
- choroba istoty białej mózgu
- ciężka choroba z tworzeniem pęcherzyków na skórze, w jamie ustnej i narządach płciowych
- nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przeżyli tę chorobę w przeszłości.

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych osiągnie poważne nasilenie, należy przerwać stosowanie leku Teysuno i jak najszybciej powiadomić lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Teysuno

- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na zewnętrznym opakowaniu kartonowym i blistrze po skrócie „termin ważności” lub „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Teysuno

- Substancjami czynnymi leku są tegafur, gimeracyl i oteracyl. Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg tegafuru, 4,35 mg gimeracylu i 11,8 mg oteracylu (w postaci soli jednopotasowej).
- Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: laktoza jednowodna, magnezu stearynian

Otoczka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171), sodu laurylosiarczan, talk.

Tusz do nadruku: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), indygotyna (E132), wosk carnauba, szelak wybielany, monooleinian glicerylu.

Jak wygląda lek Teysuno i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde o białym korpusie i brązowym wieczku z szarym nadrukiem ”TC448”. Dostępne są w blistrach, zawierających 14 kapsułek.

W opakowaniu znajdują się 42 kapsułki, 84 kapsułki lub 126 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kapsułki twarde tegafur/gimeracyl/oteracyl

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, , ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Teysuno i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Teysuno
3. Jak stosować lek Teysuno
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Teysuno
6. Inne informacje

1. Co to jest lek Teysuno i w jakim celu się go stosuje

Lek Teysuno zawiera substancje czynne tegafur, gimeracyl i oteracyl.

Teysuno jest pochodną fluoropirymidyny zaliczaną do leków przeciwnowotworowych, które hamują wzrastanie komórek nowotworowych.

Lek Teysuno stosuje się w:

- leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka żołądka jednocześnie z cisplatyną, innym lekiem przeciwnowotworowym.
- innym lekiem przeciwnowotworowym. leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy, który rozprzestrzenił się do innych części ciała (rak z przerzutami) i gdy nie jest możliwe rozpoczęcie lub kontynuowanie leczenia za pomocą innej fluoropirymidyny (leki przeciwnowotworowe z tej samej grupy do której należy Teysuno) z powodu wystąpienia działań niepożądanych dotyczących skóry dłoni lub stóp (zespół dłoniowo-podeszwy) lub serca. U tych pacjentów Teysuno stosuje się jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Teysuno

Kiedy nie stosować leku Teysuno

- jeśli pacjent ma uczulenie na tegafur, gimeracyl, oteracyl lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki przeciwnowotworowe, np. fluorouracyl i kapecytabinę lub miał ciężkie i nieoczekiwane reakcje po podaniu fluoropirymidyn;
- jeśli u pacjenta nie stwierdzono aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropirymidyny (całkowity niedobór DPD);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią;
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę krwi;
- jeśli pacjent ma chorobę nerek wymagającą leczenia dializami;
- jeśli aktualnie jest prowadzone lub było prowadzone w okresie ostatnich 4 tygodni leczenie brywudyną w ramach terapii ospy wietrznej lub półpaśca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Teysuno należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje:

- choroba krwi;
- choroba nerek;
- objawy żołądkowe i (lub) jelitowe, np. ból brzucha, biegunka, wymioty i odwodnienie;
- choroba oczu, np. „suche oko” lub nasilone łzawienie;
- aktualnie występuje lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta.
- występuje częściowy niedobór aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropyrimidyny;
- członek rodziny, który ma całkowity lub częściowy niedobór enzymu dehydrogenazy dihydropyrimidyny (DPD);

Niedobór DPD: niedobór DPD jest chorobą genetyczną, która zazwyczaj nie powoduje żadnych problemów zdrowotnych, dopóki pacjent nie otrzyma niektórych leków. Jeśli pacjent ma niedobór DPD i przyjmuje lek Teysuno, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (wymienionych w punkcie 4 – “Możliwe działania niepożądane”). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wykonać u pacjenta badanie w celu sprawdzenia, czy nie występuje niedobór DPD. Jeśli u pacjenta stwierdzono brak aktywności tego enzymu, nie powinien on być leczony lekiem Teysuno. Jeśli aktywność tego enzymu jest zmniejszona (częściowy niedobór enzymu), lekarz może przepisać zmniejszoną dawkę leku. Jeśli wynik badania niedoboru DPD jest negatywny, nadal mogą wystąpić ciężkie i zagrażające życiu pacjenta działania niepożądane.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Teysuno u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Teysuno a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie wolno przyjmować brywudyny (lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu półpaśca lub ospy wietrznej) w tym samym czasie co leczenie lekiem Teysuno (w tym w okresach przerw, bez przyjmowania kapsulek). Jeżeli pacjent przyjmował brywudynę musi poczekać przynajmniej 4 tygodnie po zakończeniu przyjmowania brywudyny zanim zacznie przyjmować lek Teysuno. Patrz punkt „Kiedy nie przyjmować leku Teysuno”.

Należy także zachować szczególną ostrożność podczas stosowania następujących leków:

- inne leki pochodne fluoropirymidyny, np. lek przeciwgrzybiczy flucytozyna. Nie można zastępować lekiem Teysuno innego doustnego leku zawierającego fluoropirymidynę;
- inhibitory enzymu CYP2A6, który aktywuje działanie leku Teysuno, np. tranilcypromina i metoksalen;
- kwas folinowy (często stosowany w chemioterapii metotreksatem);
- leki zmniejszające krzepliwość krwi: leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (np. warfaryna);
- leki stosowane w terapii napadów drgawkowych lub drżeń mięśniowych, np. fenytoina;
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej, np. allopurynol.

Teysuno z jedzeniem i pićm

Lek Teysuno należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka zamierza zajść w ciążę, zaszła w ciążę lub przypuszcza, że jest w ciąży, przed rozpoczęciem leczenia powinna bezwzględnie powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Pacjentka nie może przyjmować leku Teysuno jeśli przypuszcza lub ma pewność, że zaszła w ciążę. Podczas stosowania leku Teysuno i przez kolejnych sześć miesięcy pacjenci powinni koniecznie stosować środki antykoncepcyjne. Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia.

Podczas stosowania leku Teysuno pacjentka nie powinna karmić piersią. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ lek Teysuno może powodować zmęczenie, nudności lub niewyraźne widzenie, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć opinii lekarza.

Teysuno zawiera laktozę (cukier mleczny).

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć opinii lekarza.

3. Jak stosować lek Teysuno

Lek Teysuno należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Lekarz zaleci kiedy, jak długo i w jakiej dawce należy stosować lek. Lekarz ustali odpowiednią dawkę leku Teysuno na podstawie masy ciała i wzrostu pacjenta. Lekarz może zmniejszyć dawkę, jeśli wystąpią zbyt ciężkie działania niepożądane.

Kapsułki leku Teysuno należy połykać w całości, popijając wodą, co najmniej godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. Lek Teysuno należy przyjmować dwa razy na dobę, rano i wieczorem.

W leczeniu raka żołądka:

Kapsułki leku Teysuno najczęściej przyjmuje się przez 21 dni, a następnie leczenie przerywa na 7 dni (nie przyjmuje się żadnej kapsułki w tym czasie). Leczenie prowadzi się w powtarzanych, 28-dniowych cyklach leczenia.

Lek Teysuno będzie stosowany z innym lekiem przeciwnowotworowym, cisplatyną. Po 6 cyklach leczenie cisplatyną zostanie zakończone, natomiast kontynuowane będzie stosowanie leku Teysuno.

W leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy, który rozprzestrzenił się do innych części ciała: Kapsułki leku Teysuno najczęściej przyjmuje się przez 14 dni, a następnie leczenie przerywa na 7 dni (nie przyjmuje się żadnej kapsułki w tym czasie). Leczenie prowadzi się w powtarzanych, 21-dniowych cyklach leczenia.

Lek Teysuno będzie stosowany z innym lekiem przeciwnowotworowym (cisplatyną, oksaliplatyną, irynotekaniem lub bewacyzumabem), w zależności od schematu leczenia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Teysuno

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Teysuno

Nie należy stosować pominiętej dawki i nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować leczenie według ustalonego schematu i zasięgnąć porady lekarza.

Przerwanie stosowania leku Teysuno

Po przerwaniu stosowania leku Teysuno nie występują działania niepożądane. Jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpadaczkowe i planuje się przerwanie stosowania leku Teysuno, konieczne może być dostosowanie dawki innych leków.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Teysuno może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niekiedy pacjenci mogą sami zaobserwować działania niepożądane, jednak rozpoznanie innych działań niepożądanych może spowodować konieczność wykonania analiz krwi. Lekarz prowadzący kurację przedstawi pacjentowi i wyjaśni ewentualne zagrożenia oraz korzyści związane z leczeniem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób):

- **Biegunka, nudności, wymioty, zaparcia**
 - o Jeśli wystąpi biegunka więcej niż 4 razy dziennie lub w środku nocy, lub jeśli wystąpi biegunka oraz ból w jamie ustnej, **należy jak najszybciej przerwać stosowanie leku Teysuno i powiadomić lekarza prowadzącego leczenie,**
 - o Jeśli wystąpi biegunka, należy zrezygnować z pokarmów pikantnych, o dużej zawartości błonnika i tłuszczów.
 - o Pomiędzy posiłkami należy przyjmować duże ilości płynów w celu uzupełnienia utraconych płynów i zapobiegania odwodnieniu, hipowolemii (zbyt małej objętości krwi), a także zaburzeń składu elektrolitów i innych substancji chemicznych krwi.
 - o Jeśli wystąpią nudności i pacjent zwymiotuje dawkę leku, powinien o tym powiedzieć lekarzowi. Po wymiotach nie wolno przyjmować kolejnej dawki.
 - o Jeśli w ciągu 24 godzin pacjent zwymiotuje więcej niż dwa razy, **powinien przerwać stosowanie leku Teysuno i jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.**
 - o Aby złagodzić dolegliwości związane z nudnościami i wymiotami:
 - Jeśli wystąpią mdłości, należy się położyć lub przez chwilę głęboko oddychać
 - Należy unikać zbyt ciasnych ubrań
- **Niedobór czerwonych krwinek** prowadzący do niedokrwistości:
 - o Mogą wystąpić pewne objawy, np. zimne dłonie i stopy, blady odcień skóry, zawroty głowy, zmęczenie, duszność.
 - o Jeśli wystąpią którekolwiek z wymienionych objawów, należy unikać zbyt obciążających zajęć i zapewnić sobie dużo snu i odpoczynku.
- **Niedobór białych krwinek** prowadzący do zwiększenia ryzyka ciężkich zakażeń miejscowych (np. w jamie ustnej, płucach, drogach moczowych) lub zakażeń krwi.
 - o Mogą wystąpić takie objawy, jak gorączka, dreszcze, kaszel, ból gardła.
 - o Jeśli wystąpi gorączka 38,5°C lub większa, **należy przerwać stosowanie leku Teysuno i jak najszybciej powiadomić lekarza.**
 - o Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, należy unikać zatłoczonych miejsc, przepłukiwać usta i gardło po powrocie do domu, myć ręce przed posiłkami oraz przed użyciem i po użyciu toalety.
- **Niedobór płytek krwi** zwiększający ryzyko krwawienia:
 - o Jeśli wystąpi krwawienie na skórze, w jamie ustnej (po szczotkowaniu zębów), z nosa, dróg oddechowych, żołądka, jelit itp., **należy przerwać stosowanie leku Teysuno i jak najszybciej powiadomić lekarza.**
 - o Aby zmniejszyć ryzyko krwawienia, należy unikać ciężkiej pracy i uprawiania męczących dyscyplin sportowych. Zmniejszy to narażenie na urazy i siniaczenie. Należy nosić luźną odzież, chroniącą skórę. Ostrożnie szczotkować zęby i czyścić nos.
- **Utrata apetytu (jadłowstręt) może powodować zmniejszenie masy ciała i odwodnienie.**
 - o Przyjmowanie zbyt małej ilości pokarmów i (lub) płynów może prowadzić do odwodnienia.
 - o Jeśli wystąpi odwodnienie, pacjent może odczuwać jego objawy, np. suchość w ustach, osłabienie, suchość skóry, zawroty głowy, skurcze mięśni.
 - o Należy starać się często jeść małe posiłki. Unikać pokarmów o dużej zawartości tłuszczu i intensywnym zapachu. Pacjent powinien jak najwięcej jeść, by utrzymać dobry stan odżywienia, nawet jeśli nie czuje się głodny.
 - o Jeśli wystąpi zmęczenie oraz gorączka z utratą apetytu, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.
- **Zaburzenia nerwów:** może występować drętwienie, mrowienie, ból, zaburzenia czucia, osłabienie mięśni, drżenia lub trudności w poruszaniu się.

- **Oslabienie i zmęczenie;** mogą świadczyć o działaniach niepożądanych innych leków.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 osób):

- **Układ nerwowy:** ból głowy, zawroty głowy, bezsensowność, zaburzenia smaku.
- **Oczy:** choroby oczu, zwiększenie lub zmniejszenie dyskomfortu podczas łzawienia, zaburzenia widzenia, ciężka choroba z powstawaniem pęcherzy na powierzchni oczu, ubytki powierzchniowej warstwy oka (erozja rogówki).
- **Uszy:** zaburzenia słuchu.
- **Naczynia krwionośne:** wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze, zakrzepy krwi w nogach i płucach.
- **Płuca i nos (drogi oddechowe):** duszność, kaszel.
- **Przewód pokarmowy w tym jama ustna:** suchość w jamie ustnej, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle i przełyku, czkawka, ból brzucha, niestrawność, zapalenie żołądka lub jelit, perforacja żołądka, jelita cienkiego i jelita grubego.
- **Wątroba:** zażółcenie oczu i skóry, zmiany w badaniach krwi odzwierciedlających funkcję wątroby.
- **Skóra:** wypadanie włosów, swędzenie skóry, wysypka (lub zapalenie skóry, odczyn skórny), suchość skóry, odczyn skórny na stopach i dłoniach (ból, obrzęk i zaczerwienienie dłoni i (lub) stóp), plamy na skórze o ciemniejszym zabarwieniu.
- **Nerki:** zmniejszenie ilości moczu, zmiany w badaniach krwi odzwierciedlających czynność nerek, niedomoga i niewydolność nerek.
- **Inne:** dreszcze, zmniejszenie masy ciała, obrzęk określonych okolic ciała, bóle kości i mięśni.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 na 1 000 osób):

- **Zaburzenia psychiczne:** widzenie i słyszenie nieistniejących rzeczy, zmiany osobowości, niezdolność do pozostawania bez ruchu, splątanie, nerwowość, depresja, zaburzenia seksualne.
- **Układ nerwowy:** zaburzenia głosu, niemożność mówienia i rozumienia słów, zaburzenia pamięci, niepewny chód, zaburzenia równowagi, osłabienie siły mięśni po jednej stronie ciała, sensowność, zapalenie nerwów, zaburzenia węchu, zaburzenia funkcji mózgu, omdlenia, utrata przytomności, udar mózgu, drgawki.
- **Oczy:** swędzenie i zaczerwienienie oczu, reakcje alergiczne oczu, opadanie górnej powieki.
- **Uszy:** zawroty głowy, uczucie zatkania uszu, nieprzyjemne uczucie w uszach.
- **Serce:** nieregularne lub szybkie bicie serca, ból w klatce piersiowej, nagromadzenie się płynu wokół serca, zawał serca, niewydolność serca.
- **Naczynia krwionośne:** zapalenie żył, uderzenia gorąca.
- **Płuca i drogi oddechowe:** katar, zmiana głosu, uczucie zatykania nosa, zaczerwienienie gardła, katar sienny.
- **Przewód pokarmowy w tym jama ustna:** refluks żołądkowo-przełykowy, zwiększenie wydzielania śliny, nadmierne odbijanie, zapalenie warg, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, ból w jamie ustnej, nieprawidłowe skurcze mięśni przełyku, zablokowanie żołądka i jelit, wrzód żołądka, włóknienie w przestrzeni zaotrzewnowej, kruchość i łamliwość zębów, trudności z połykaniem, zaburzenia gruczołów ślinowych.
- **Skóra:** zblednięcie koloru skóry, złuszczenie skóry, nadmierne owłosienie, zanik paznokci, nadmierne pocenie się.
- **Zaburzenia ogólne:** pogorszenie stanu ogólnego, zwiększenie masy ciała, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból nowotworowy i krwawienie z powodu nowotworu, niewydolność wielonarządowa.
- **Zmiany wyników badań krwi:** nadmierne stężenie glukozy we krwi, nadmierne stężenie lipidów we krwi, zmiany czasu krzepnięcia krwi, zbyt duże lub zbyt małe stężenie białka
- **Inne:** częste oddawanie moczu, obecność krwi w moczu, ból szyi, ból pleców, ból piersi, sztywność lub kurcze mięśni, obrzęk stawów, uczucie dyskomfortu w kończynie, osłabienie mięśni, zapalenie stawów, ból.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 na 10 000 osób) i bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 osób):

- ostra niewydolność wątroby

- zakażenie trzustki
- rozpad mięśni
- utrata węchu
- uczulenie na światło słoneczne
- rozsiane krzepnięcie krwi i krwawienia
- choroba istoty białej mózgu
- ciężka choroba z tworzeniem pęcherzyków na skórze, w jamie ustnej i narządach płciowych
- nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych osiągnie poważne nasilenie, należy przerwać stosowanie leku Teysuno i jak najszybciej powiadomić lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Teysuno

- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na zewnętrznym opakowaniu kartonowym i blistrze po skrócie „termin ważności” lub „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Teysuno

- Substancjami czynnymi leku są tegafur, gimeracyl i oteracyl.
Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg tegafuru, 5,8 mg gimeracylu i 15,8 mg oteracylu (w postaci soli jednopotasowej).
- Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: laktoza jednowodna, magnezu stearynian

Otoczka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171), sodu laurylosiarczan, talk.

Tusz do nadruku: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), indygotyna (E132), wosk carnauba, szelak wybielany, monooleinian glicerylu.

Jak wygląda lek Teysuno i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde o białym korpusie i białym wieczku z szarym nadrukiem ”TC442”. Dostępne są w blistrach, zawierających 14 kapsułek.

W opakowaniu znajdują się 42 kapsułki lub 84 kapsułki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

Aenorasis S.A.

Τηλ: +30 210 6136332

info@aenorasis.gr

España

Nordic Pharma (France) Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.:

+33 (0)1 70 37 28 00

info@nordicpharma.com

France

Nordic Pharma (France) Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.:

+33 (0)1 70 37 28 00

info@nordicpharma.com

Hrvatska

Nordic Pharma (France)

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

info@nordicpharma.com

Ireland

Nordic Pharma Ireland

Tel: +353 (0)1 400 4141

info@nordicpharma.ie

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

vistor@vistor.is

Italia

Nordic Pharma

Tel: +39 (0)2 753 2629

info@nordicpharma.it

Κύπρος

Nordic Pharma (France) Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.:

+33 (0)1 70 37 28 00

info@nordicpharma.com

Latvija

Nordic Pharma (France) Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.:

+33 (0)1 70 37 28 00

info@nordicpharma.com

Österreich

Nordic Pharma

Tel: +49 (0)89 889 690 680

info@nordicpharma.de

Polska

AMRING FARMA

SRL,

Tel. : +40 31 620 1204

RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Portugal

Nordic Pharma (France)

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

info@nordicpharma.com

România

AMRING FARMA SRL,

Tel. : +40 31 620 1204

RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Slovenija

NORDIC Pharma, s.r.o.

Tel.: +420 241 080 770

info@nordicpharma.cz

Slovenská republika

NORDIC Pharma, s.r.o.

Tel.: +420 241 080 770

info@nordicpharma.cz

Suomi/Finland

Nordic Drugs

Puh/Tel: +358 (0)10 231 1040

info@nordicdrugs.fi

Sverige

Nordic Drugs AB

Tel: +46 (0)40 36 66 00

info@nordicdrugs.se

United Kingdom (Northern Ireland)

Nordic Pharma Ireland

Tel: +353 (0)1 400 4141

info@nordicpharma.ie

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu>.