

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 15 mg de tegafur, 4,35 mg de gimeracilo e 11,8 mg de oteracilo (como monopotássio).

Excipiente com efeito identificado:

Cada cápsula contém 70,2 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

A cápsula tem um corpo branco opaco e um revestimento castanho opaco com a impressão "TC448" a cinzento.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Teysuno é indicado em adultos:

- para o tratamento de cancro gástrico em estado avançado quando administrado em associação com a cisplatina (ver secção 5.1).
- como monoterapia ou em associação com oxaliplatino ou irinotecano, com ou sem bevacizumab, para o tratamento de doentes com cancro colorretal metastático nos quais não seja possível continuar o tratamento com outra fluoropirimidina devido a síndrome mão-pé ou toxicidade cardiovascular desenvolvida em contexto adjuvante ou metastático.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Teysuno só deve ser prescrito por um médico qualificado e com experiência no tratamento de doentes de cancro com medicamentos antineoplásicos.

Os doentes devem receber prescrições de medicamentos antieméticos e antidiarreicos em regime ambulatorio.

A área de superfície corporal (ASC) do doente tem de ser recalculada e a dose de Teysuno ajustada adequadamente se o peso do doente aumentar ou diminuir em  $\geq 10\%$  do valor usado no cálculo anterior da ASC e a alteração não estiver claramente relacionada com a retenção de líquidos.

#### Posologia

##### *Cancro gástrico em estado avançado quando administrado em associação com a cisplatina*

A dose padrão recomendada de Teysuno, quando administrada em associação com a cisplatina, é 25 mg/m<sup>2</sup> (expressa como teor em tegafur), duas vezes por dia, com tomas de manhã e à noite, durante 21 dias consecutivos, seguidos por um período de descanso de 7 dias (1 ciclo de tratamento). Este ciclo de tratamento é repetido de 4 em 4 semanas.

As doses padrão e reduzida de Teysuno e cisplatina e os cálculos elaborados de acordo com a área de

superfície corporal (ASC) para as doses de Teysuno administradas em associação com a cisplatina são apresentados na Tabela 1 e na Tabela 2, respetivamente.

A dose recomendada de cisplatina com este regime é de 75 mg/m<sup>2</sup> por perfusão intravenosa, administrada uma vez de 4 em 4 semanas. A cisplatina deve ser descontinuada após 6 ciclos sem a retirada de Teysuno. Se a cisplatina for descontinuada antes dos 6 ciclos, o tratamento só com Teysuno pode ser retomado quando estiverem cumpridos os critérios de reinício.

Os doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina devem ser vigiados atentamente e sujeitos frequentemente a análises laboratoriais com a inclusão de certos parâmetros como hematologia, função hepática, função renal e eletrólitos séricos. O tratamento deve ser descontinuado se for observada doença progressiva ou toxicidade intolerável.

Consulte o resumo das características do medicamento (RCM) da cisplatina para a hiperhidratação antes do tratamento.

### Doses de Teysuno em cancro gástrico em estado avançado

Tabela 1: Dose padrão e reduções de dose permitidas para Teysuno e/ou para a cisplatina em cancro gástrico em estado avançado

| Medicamento                                 | Dose padrão (mg/m <sup>2</sup> ) |   | 1.ª Redução de dose (mg/m <sup>2</sup> ) |   | 2.ª Redução de dose (mg/m <sup>2</sup> ) |
|---|----------------------------------|---|--|---|--|
| Teysuno                                     | 25 <sup>a</sup>                  | → | 20 <sup>a</sup>                          | → | 15 <sup>a</sup>                          |
| e/ou  |                                  |   |  |   |  |
| Cisplatina                                  | 75                               | → | 60                                       | → | 45                                       |
| <sup>a</sup> Expresso como teor em tegafur. |                                  |   |  |   |  |

### Cálculos da dose de Teysuno em cancro gástrico em estado avançado

Tabela 2: Cálculos da dose padrão e reduzida em cancro gástrico em estado avançado por área de superfície corporal (m<sup>2</sup>)

| Dose de Teysuno   | Cada dose em mg (cada dosagem) <sup>a</sup> | Dose diária total em mg <sup>a</sup> | Número de cápsulas para cada dose (2 doses/dia) |  |
|---|---|--------------------------------------|---|--|
|   |   |                                      | Cápsula de 15 mg <sup>a</sup> (castanha/branca) | Cápsula de 20 mg <sup>a</sup> (branca) |
| <b>Dose padrão<sup>a</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>                   |   |                                      |   |  |
| ASC ≥ 2,30 m <sup>2</sup>   | 60  | 120                                  | 0   | 3                                      |
| ASC = 2,10 – 2,29 m <sup>2</sup>                                      | 55  | 110                                  | 1   | 2                                      |
| ASC = 1,90 – 2,09 m <sup>2</sup>                                      | 50  | 100                                  | 2   | 1                                      |
| ASC = 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>                                      | 45  | 90                                   | 3   | 0                                      |
| ASC = 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>                                      | 40  | 80                                   | 0   | 2                                      |
| ASC = 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>                                      | 35  | 70                                   | 1   | 1                                      |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>   | 30  | 60                                   | 2   | 0                                      |
| <b>Primeira redução de dose<sup>a</sup>: para 20 mg/m<sup>2</sup></b> |   |                                      |   |  |
| ASC ≥ 2,13 m <sup>2</sup>   | 45  | 90                                   | 3   | 0                                      |
| ASC = 1,88 – 2,12 m <sup>2</sup>                                      | 40  | 80                                   | 0   | 2                                      |
| ASC = 1,63 – 1,87 m <sup>2</sup>                                      | 35  | 70                                   | 1   | 1                                      |
| ASC = 1,30 – 1,62 m <sup>2</sup>                                      | 30  | 60                                   | 2   | 0                                      |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>   | 20  | 40                                   | 0   | 1                                      |
| <b>Segunda redução de dose<sup>a</sup>: para 15 mg/m<sup>2</sup></b>  |   |                                      |   |  |
| ASC ≥ 2,17 m <sup>2</sup>   | 35  | 70                                   | 1   | 1                                      |
| ASC = 1,67 – 2,16 m <sup>2</sup>                                      | 30  | 60                                   | 2   | 0                                      |
| ASC = 1,30 – 1,66 m <sup>2</sup>                                      | 20  | 40                                   | 0   | 1                                      |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>   | 15  | 30                                   | 1   | 0                                      |
| Calcular a ASC para 2 casas decimais.                                 |   |                                      |   |  |
| <sup>a</sup> Expresso como teor em tegafur.                           |   |                                      |   |  |

*Cancro colorretal metastático, como monoterapia ou em associação com oxaliplatino ou irinotecano, com ou sem bevacizumab, para doentes nos quais não seja possível continuar o tratamento com outra fluoropirimidina devido a síndrome mão-pé (SMP) ou cardiotoxicidade*

A dose proposta em mCRC para monoterapia é de 30 mg/m<sup>2</sup> b.i.d. nos dias 1-14 com uma pausa de uma semana (± bevacizumab 7,5 mg/kg no dia 1). Para terapia em associação (com oxaliplatino ou irinotecano), recomendam-se 25 mg/m<sup>2</sup> b.i.d. nos d1-14 seguindo-se uma pausa de uma semana.

Doses de Teysuno em cancro colorretal metastático

Tabela 3a: Dose padrão e reduções de dose permitidas para monoterapia de Teysuno em cancro colorretal metastático

| Medicamento                                 | Dose padrão (mg/m <sup>2</sup> ) |   | 1.ª Redução de dose (mg/m <sup>2</sup> ) |   | 2.ª Redução de dose (mg/m <sup>2</sup> ) |
|---|----------------------------------|---|--|---|--|
| Teysuno                                     | 30 <sup>a</sup>                  | → | 25 <sup>a</sup>                          | → | 20 <sup>a</sup>                          |
| <sup>a</sup> Expresso como teor em tegafur. |                                  |   |  |   |  |

Tabela 3b: Dose padrão e reduções de dose permitidas para terapia em associação de Teysuno em cancro colorretal metastático

| Medicamento  | Dose padrão (mg/m <sup>2</sup> ) |   | 1.ª Redução de dose (mg/m <sup>2</sup> ) |
|--|----------------------------------|---|--|
| Teysuno  | 25 <sup>a</sup>                  | → | 20 <sup>a,e</sup>                        |
| e/ou   |                                  |   |  |
| Oxaliplatino <sup>b,c,d</sup>  | 130                              | → | 100 <sup>e</sup>                         |
| Irinotecano <sup>c,d</sup>   | 150-225 <sup>f</sup>             | → | g  |
| <sup>a</sup> Expresso como teor em tegafur.<br><sup>b</sup> Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72.<br><sup>c</sup> Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885.<br><sup>d</sup> Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscrito submetido em 2021</i> .<br><sup>e</sup> Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388.<br><sup>f</sup> Embora não se conheça a melhor dose de irinotecano e seja utilizado em associação com Teysuno em intervalos entre 150-225 mg/m <sup>2</sup> , a experiência mais relevante provém da dosagem de irinotecano de 180-200 mg/m <sup>2</sup><br><sup>g</sup> Não é possível fazer nenhuma recomendação e a redução de dose dependerá da dose inicial |                                  |   |  |

Cálculos da dose de Teysuno em cancro colorretal metastático

Tabela 4: Cálculos da dose padrão e reduzida por área de superfície corporal (m<sup>2</sup>) em cancro colorretal metastático

| Dose de Teysuno                                 | Cada dose em mg (cada dosagem) <sup>a</sup> | Dose diária total em mg <sup>a</sup> | Número de cápsulas para cada dose (2 doses/dia) |                               |
|---|---|--------------------------------------|---|-------------------------------|
| Dose padrão <sup>a</sup> : 30 mg/m <sup>2</sup> |   |                                      | Cápsula de 15 mg <sup>a</sup>                   | Cápsula de 20 mg <sup>a</sup> |

|  |    |     | (castanha/branca) | (branca) |
|--|----|-----|-------------------|----------|
| ASC ≥ 2,30 m <sup>2</sup>  | 70 | 140 | 2                 | 2        |
| ASC = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>   | 65 | 130 | 3                 | 1        |
| ASC = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>   | 60 | 120 | 0                 | 3        |
| ASC = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>   | 55 | 110 | 1                 | 2        |
| ASC = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>   | 50 | 100 | 2                 | 1        |
| ASC = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>   | 40 | 80  | 0                 | 2        |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>  | 35 | 70  | 1                 | 1        |
| <b>Primeira redução de dose<sup>a</sup>: para 25 mg/m<sup>2</sup>#</b>   |    |     |                   |          |
| ASC ≥ 2,30 m <sup>2</sup>  | 60 | 120 | 0                 | 3        |
| ASC = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>   | 55 | 110 | 1                 | 2        |
| ASC = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>   | 50 | 100 | 2                 | 1        |
| ASC = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>   | 45 | 90  | 3                 | 0        |
| ASC = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>   | 40 | 80  | 0                 | 2        |
| ASC = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>   | 35 | 70  | 1                 | 1        |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>  | 30 | 60  | 2                 | 0        |
| <b>Segunda redução de dose<sup>a</sup>: para 20 mg/m<sup>2</sup></b>   |    |     |                   |          |
| ASC ≥ 2,13 m <sup>2</sup>  | 45 | 90  | 3                 | 0        |
| ASC = 1,88 - 2,12 m <sup>2</sup>   | 40 | 80  | 0                 | 2        |
| ASC = 1,63 - 1,87 m <sup>2</sup>   | 35 | 70  | 1                 | 1        |
| ASC = 1,30 - 1,62 m <sup>2</sup>   | 30 | 60  | 2                 | 0        |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>  | 20 | 40  | 0                 | 1        |
| Calcular a ASC para 2 casas decimais.<br><sup>a</sup> Expresso como teor em tegafur.<br>Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93<br># 25 mg/m <sup>2</sup> é a dose padrão em caso de terapia em associação com oxaliplatino ou irinotecano |    |     |                   |          |

### Ajustes durante o tratamento

#### *Geral*

A toxicidade causada pela administração de Teysuno deve ser tratada com uma terapêutica sintomática e/ou com a interrupção do tratamento ou redução da dose. Os doentes que tomem Teysuno devem ser informados dos riscos e instruídos para contactar imediatamente o médico, caso ocorra uma toxicidade moderada ou grave.

As doses omitidas devidas a toxicidade não são substituídas; e, se um doente vomitar depois da toma de uma dose, essa dose não deve ser substituída.

Depois de a dose de Teysuno tiver sido reduzida, não deve voltar a ser aumentada.

#### *Crítérios de modificação da dose de Teysuno*

As modificações de dose devido a toxicidade devem ser feitas de acordo com as Tabelas 1, 3, 5, 6 e 7. Pode aplicar-se um máximo de duas reduções consecutivas de dose para cada medicamento, como descrito na Tabela 1 para cancro gástrico em estado avançado e na Tabela 3 para cancro colorretal metastático, em caso de toxicidade. Cada redução de dose resulta em aproximadamente 20- 25% de redução de dose.

Em caso de cancro gástrico em estado avançado, consulte a Tabela 2 para dados sobre o número de cápsulas Teysuno a administrar em cada nível de dose.

Em caso de cancro colorretal metastático, consulte a Tabela 4 para dados sobre o número de cápsulas Teysuno a administrar em cada nível de dose. Para critérios mínimos para o reinício do tratamento com Teysuno, consulte a Tabela 8.

As modificações de dose de Teysuno devido a toxicidade, quando utilizado em associação com a

cisplatina, podem ser feitas de duas maneiras.

- Durante um ciclo de tratamento de 4 semanas

Teysuno só deve ser administrado nos Dias 1 a 21 de cada ciclo, isto é, o tratamento não deve ser administrado nos Dias 22 a 28 de um ciclo. Os dias de tratamento perdidos num ciclo, quando o fármaco tiver sido suspenso devido a toxicidade, não devem ser substituídos.

Durante um ciclo de tratamento, o ajuste de dose deve ser feito para cada medicamento individual que seja considerado como responsável pela toxicidade, se tal distinção puder ser feita. Se ambos os medicamentos foram considerados como causadores da toxicidade ou se não for possível distingui-los, deve proceder-se à redução da dose para ambos, de acordo com o plano de redução de dose recomendado.

- No início dos ciclos de tratamento subsequentes

Se for indicado um adiamento do tratamento quer para o Teysuno, quer para a cisplatina, a administração dos dois medicamentos deve ser retardada até os requisitos para o reinício de ambos estiverem satisfeitos, exceto se um dos medicamentos tiver sido descontinuado de forma permanente.

*Modificações da dose para Teysuno devido a reações adversas em geral, à exceção de toxicidades hematológicas e renais.*

Tabela 5: Plano de redução de dose de Teysuno devido a toxicidades gerais relacionadas com o tratamento, à exceção de toxicidades hematológicas e renais.

| Graus de toxicidade <sup>a</sup>   | A dose de Teysuno muda durante um ciclo de tratamento de 21 dias | Ajuste da dose de Teysuno para a próxima dose / próximo ciclo |
|--|--|---|
| <b>Grau 1</b>  |  |   |
| Qualquer ocorrência  | Manter o tratamento no mesmo nível de dose                       | Nenhum  |
| <b>Grau 2<sup>b,c</sup></b>  |  |   |
| Qualquer ocorrência  | Suspender o tratamento até Grau 0 ou 1                           | Nenhum  |
| <b>Grau 3 ou superior<sup>c</sup></b>  |  |   |
| Primeira ocorrência  | Suspender o tratamento até Grau 0 ou 1                           | Reduzir 1 nível de dose desde o nível anterior                |
| Segunda ocorrência   | Suspender o tratamento até Grau 0 ou 1                           | Reduzir 1 nível de dose desde o nível anterior                |
| Terceira ocorrência  | Descontinuar tratamento  | Descontinuar tratamento                                       |
| <sup>a</sup> De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCEA) do Programa de Avaliação do Tratamento do Cancro, Instituto Nacional do Cancro dos EUA, versão 3.0.<br><sup>b</sup> Para náuseas e/ou vômitos de Grau 2, deve ser definida uma terapêutica antiemética antes da suspensão de Teysuno.<br><sup>c</sup> De acordo com o médico responsável pelo tratamento, os doentes podem continuar o tratamento sem redução ou interrupção no caso de reações adversas (independentemente do grau) consideradas improváveis de se tornarem graves ou de porem a vida em risco (como por exemplo, alopecia, alterações da função sexual e pele seca). |  |   |

*Modificações da dose devido a toxicidades renais*

A depuração da creatinina (DC) deve ser determinada para cada ciclo antes do início do tratamento no Dia 1.

Tabela 6: Modificação da dose de Teysuno e cisplatina, de acordo com os valores da depuração da

creatinina no início de um ciclo de tratamento

| Depuração da creatinina  | Modificação da dose de Teysuno no início do ciclo de tratamento  | Modificação da dose de cisplatina no início do ciclo de tratamento  |
|--|--|---|
| ≥50 ml/minuto  | Sem modificação de dose  | Sem modificação de dose   |
| 30 a 49 ml/minuto  | Iniciar o tratamento num nível de dose reduzida  | Iniciar o tratamento com cisplatina numa redução de dose de 50% em relação ao ciclo anterior  |
| <30 ml/minuto <sup>a</sup>   | Suspender o tratamento até os critérios de reinício (≥30 ml/minuto) serem cumpridos e depois iniciar o tratamento num nível de dose reduzida | Suspender o tratamento com cisplatina até os critérios de reinício (≥30 ml/minuto) serem cumpridos e depois iniciar o tratamento numa redução de dose de 50% em relação ao ciclo anterior |
| <sup>a</sup> Não se recomenda o tratamento de doentes com a DC<30ml/minuto a não ser que os benefícios obtidos com o tratamento com Teysuno superem claramente os riscos. Ver, para informação, “ <u>Modificações da dose para populações especiais/insuficiência renal</u> ”. |  |   |

### Modificações da dose devido a toxicidades hematológicas

Tabela 7: Toxicidades hematológicas devido às quais o tratamento com Teysuno deve ser suspenso

| Unidades | Neutrófilos               | Plaquetas                | Hemoglobina | Modificação de dose de Teysuno   |
|----------|---------------------------|--------------------------|-------------|--|
| UI       | <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l | <25 x 10 <sup>9</sup> /l | 4,0 mmol/l  | Suspender o tratamento até os critérios de reinício serem cumpridos (ver Tabela 8) e depois iniciar o tratamento num nível de dose reduzida. |

### Crítérios de reinício do tratamento com Teysuno

Tabela 8: Crítérios mínimos para reinício do tratamento com Teysuno, após a sua suspensão devido a uma toxicidade

| Não hematológicos  | Hematológicos                                    |
|--|--|
| Ponto de base ou Grau 1  | Contagem das plaquetas ≥100 x 10 <sup>9</sup> /l |
| Depuração da creatinina calculada ≥30 ml/minuto <sup>a</sup>   | Neutrófilos ≥1,5 x 10 <sup>9</sup> /l            |
|  | Hemoglobina ≥6,2 mmol/l                          |
| A DC deve ser calculada no início de cada ciclo antes de começar o tratamento com Teysuno no Dia 1.  |  |
| <sup>a</sup> Não se recomenda o tratamento de doentes com a DC<30ml/minuto a não ser que os benefícios obtidos com o tratamento com Teysuno superem claramente os riscos. Ver, para informação, “ <u>Modificações da dose para populações especiais/insuficiência renal</u> ”. |  |

### Modificações da dose para populações especiais

#### Insuficiência renal

- Insuficiência renal ligeira (DC 51 a 80 ml/minuto)

Não é recomendado qualquer ajuste da dose padrão nos doentes com uma insuficiência renal ligeira (ver secção 5.2).

- Insuficiência renal moderada (DC 30 a 50 ml/minuto)

A dose padrão recomendada em doentes com uma insuficiência renal moderada é 20 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia (expresso como teor em tegafur) (ver secções 4.8 e 5.2)

- Insuficiência renal grave (DC inferior a 30 ml/minuto)

Embora nos doentes com insuficiência renal grave seja esperada uma semelhante exposição diária ao 5-FU com uma dose de 20 mg/m<sup>2</sup>, uma vez por dia, comparativamente aos 30 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, em doentes com função renal normal (ver secção 5.2), não se recomenda a administração de Teysuno devido à possibilidade de uma incidência mais elevada de efeitos adversos no sangue e no sistema linfático, a não ser que os benefícios superem claramente os riscos (ver secções 4.4 e 4.8).

Não existem dados disponíveis relativamente à administração de Teysuno em doentes com doença renal de fase terminal em hemodiálise (ver secção 4.3).

### *Idosos*

Em ambas as indicações, não é recomendado qualquer ajuste da dose padrão nos doentes com  $\geq 70$  anos (ver secção 4.8).

Para os doentes idosos mais vulneráveis, em caso de cancro colorretal metastático e **se não for possível continuar o tratamento com outra fluoropirimidina devido a síndrome mão-pé ou cardiotoxicidade**, a dose recomendada é de 20 mg/m<sup>2</sup> (expresso como teor em tegafur) duas vezes por dia, de manhã e à noite, durante 14 dias consecutivos, seguindo-se 7 dias de descanso, em associação com uma dose reduzida de oxaliplatino (100 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 de um ciclo de 3 semanas).

### *Afeção hepática*

Não é recomendado qualquer ajuste da dose padrão em ambas as indicações nos doentes com afeção hepática (ver secção 5.2).

### *Raça*

Não é recomendado qualquer ajuste da dose padrão em ambas as indicações para doentes de raça asiática (ver secção 5.2).

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Teysuno em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Por conseguinte, Teysuno não deve ser administrado a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### Modo de administração

As cápsulas devem ser ingeridas com água, pelo menos 1 hora antes ou 1 hora depois da refeição (ver secção 5.2).

## **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade a qualquer uma das substâncias ativas (tegafur, gimeracilo e oteracilo) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- História de reações graves e inesperadas à terapêutica com fluoropirimidina.
- Deficiência completa conhecida de dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (ver secção 4.4).



- Gravidez e amamentação.
- Grave supressão da medula óssea (leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia grave; ver secção 4.2, Tabela 7).
- Doentes com doença renal de fase terminal em hemodiálise .
- Administração concomitante de outras fluoropirimidinas com Teysuno.
- Tratamento recente ou concomitante com brivudina (ver secção 4.4 e 4.5 para advertências e precauções especiais de utilização e interações medicamentosas).
- Contra-indicações à cisplatina, oxaliplatino, irinotecano e bevacizumab; consulte os RCM correspondentes.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Toxicidades limitantes da dose incluem diarreia e desidratação. A maioria das reações adversas é reversível e pode ser tratada com uma terapêutica sintomática, interrupções e reduções de dose.

##### Supressão da medula óssea

Foi notificada supressão da medula óssea relacionada com o tratamento, incluindo neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia e pancitopenia, entre os doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina. Os doentes com uma baixa contagem de glóbulos brancos devem ser monitorizados cuidadosamente por causa das infeções e do risco de outras complicações de neutropenia, e tratados como indicado pelo médico (como por exemplo, com antibióticos, fator de estimulação de colónias de granulócitos [G-CSF]). Os doentes com uma baixa contagem de plaquetas têm um risco acrescido de hemorragias e devem ser monitorizados cuidadosamente. A dose deve ser modificada como recomendado na secção 4.2.

##### Reativação da hepatite B

A administração do Teysuno em portadores do vírus da hepatite B, em doentes positivos para anticorpos HBc e negativos para antigénio HBc, ou doentes positivos para anticorpos HBs e negativos para antigénio HBs pode resultar na reativação da hepatite B.

Os doentes devem ser testados para infeção por HBV antes de iniciarem o tratamento com Teysuno. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da hepatite B antes do início do tratamento em doentes com serologia positiva para hepatite B (incluindo os que têm doença ativa) e para os doentes com resultado positivo para infeção por HBV durante o tratamento. Os portadores de HBV que necessitem de tratamento com Teysuno devem ser atentamente monitorizados procurando detetar-se sinais e sintomas de infeção ativa por HBV ao longo da terapia, recomendando-se monitorização durante o acompanhamento com análises da função hepática ou marcadores virais.

##### Diarreia

Os doentes com diarreia devem ser monitorizados cuidadosamente e tratados com soluções hidro-eletrolíticas, caso fiquem desidratados. O tratamento profilático da diarreia deve ser administrado como indicado. Deve ser iniciada uma terapêutica antidiarreica padrão (como por exemplo, loperamida) e a administração de soluções hidro-eletrolíticas assim que surgir a diarreia. Deve implementar-se a suspensão/o ajuste da dose com a ocorrência de diarreia de Grau 2 ou superior, se os sintomas persistirem apesar do tratamento adequado.

##### Desidratação

A desidratação e quaisquer distúrbios de eletrólitos associados devem ser evitados ou corrigidos assim que surgirem. Os doentes com anorexia, astenia, náuseas, vômitos, diarreia, estomatite e obstrução

gastrointestinal devem ser monitorizados cuidadosamente para detetar eventuais sinais de desidratação. A desidratação deve ser tratada de forma efetiva com rehidratação e outras medidas adequadas. Se ocorrer uma desidratação de Grau 2 (ou superior), o tratamento deve ser suspenso de imediato e a desidratação corrigida. O tratamento não deve ser reiniciado até a desidratação e as suas causas subjacentes estarem corrigidas ou controladas adequadamente. As modificações de dose devem ser aplicadas para as reações adversas repentinas, conforme necessário (ver secção 4.2).

### Toxicidade renal

O tratamento com Teysuno em associação com a cisplatina pode estar associado a um declínio transitório da taxa de filtração glomerular causada essencialmente por fatores pré-renais (como por exemplo, desidratação, desequilíbrio eletrolítico, etc) Foram notificadas reações adversas de Grau 3 ou superior, como aumento da creatinina no sangue, depuração da creatinina diminuída, nefropatia tóxica e falência renal aguda, em doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina (ver secção 4.8). Para detetar alterações precoces na função renal durante o tratamento, os parâmetros renais devem ser monitorizados cuidadosamente (como por exemplo, creatinina sérica, DC). Se for observada uma deterioração da taxa de filtração glomerular, a dose de Teysuno e/ou de cisplatina deve ser ajustada de acordo com a Tabela 6 e devem ser tomadas as medidas de apoio adequadas (ver secção 4.2).

A desidratação e a diarreia podem aumentar o risco de toxicidade renal da cisplatina. A hiperhidratação (diurese forçada) deve ser administrada de acordo com o RCM da cisplatina, para reduzir o risco de toxicidade renal associado à terapêutica com cisplatina.

O gimeracilo aumenta a exposição ao 5-fluorouracilo ao inibir a DPD, a principal enzima que metaboliza o 5-FU. O gimeracilo é depurado essencialmente pelos rins (ver secção 5.2); portanto, nos doentes com compromisso renal, a depuração renal do gimeracilo diminui e, por conseguinte, a exposição ao 5-FU aumenta. É de esperar que as toxicidades relacionadas com o tratamento aumentem à medida que aumenta a exposição ao 5-FU (ver secção 5.2).

### Insuficiência renal grave

Não se recomenda a administração de Teysuno a doentes com insuficiência renal grave devido à possibilidade de uma incidência mais elevada de efeitos adversos no sangue e no sistema linfático e à possibilidade de existência de uma exposição inesperadamente superior ao 5-FU, como resultado das flutuações da função renal nestes doentes, a não ser que os benefícios superem claramente os riscos (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

### Toxicidade ocular

Os distúrbios oculares relacionados com o tratamento mais frequentes entre os doentes de estudos realizados na Europa/Estados Unidos da América (UE/EUA), que foram tratados com Teysuno em associação com a cisplatina, foram distúrbios lacrimais (8,8%), incluindo aumento do lacrimejar, olho seco e dacriostenose adquirida (ver secção 4.8).

A maioria das reações oculares resolver-se-á ou melhorará com a suspensão do medicamento e o tratamento adequado (instilação de lágrimas artificiais, antibiótico em gotas para os olhos, implantação de tubos de vidro ou silicone nos pontos lacrimais ou canaliculos e/ou o uso de óculos em vez de lentes de contacto). Deve ser feito um esforço para garantir a deteção precoce de reações oculares, incluindo uma consulta oftalmológica precoce no caso de qualquer sintoma ocular persistente ou redutor da visão, como o lacrimejo ou sintomas na córnea.

Consulte o RCM da cisplatina para saber quais os distúrbios oculares observados com a terapêutica com cisplatina.

### Anticoagulante derivado da cumarina

Os doentes submetidos a uma terapêutica oral com um anticoagulante derivado da cumarina têm de ter

a sua resposta anticoagulante (Relação Internacional Normalizada para o tempo de protrombina [RIN] ou tempo de protrombina [TP]) monitorizada cuidadosamente e a dose do anticoagulante tem de ser ajustada em conformidade (ver secção 4.5). A utilização de um anticoagulante derivado da cumarina nos ensaios clínicos esteve associada a uma RNI elevada e hemorragias gastrointestinais, tendência hemorrágica, hematúria e anemia em doentes sujeitos a terapêutica com Teysuno.

### Brivudina

A brivudina não deve ser administrada concomitantemente com Teysuno. Esta interação é potencialmente fatal. Deve ocorrer pelo menos um período de 4 semanas de espera entre o fim do tratamento com brivudina e o início de tratamento com Teysuno. O tratamento com brivudina pode ser iniciado 24 horas após a última dose de Teysuno (ver secção 4.3 e 4.5).

No caso de administração acidental de brivudina em doentes em tratamento com Teysuno, deverão ser tomadas medidas efetivas para reduzir a toxicidade do Teysuno. Deverá dirigir-se de imediato para o hospital. Todas as medidas deverão ser iniciadas para prevenir infeções sistémicas e desidratação.

### Indutores da DPD

Se for administrado concomitantemente um indutor da DPD com Teysuno, a exposição ao 5-FU pode não atingir o nível eficaz. No entanto, como não se conhecem atualmente indutores da DPD, não pode ser avaliada a interação entre um indutor da DPD e Teysuno.

### **Deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD):**

A atividade da DPD é limitante da taxa de catabolismo do 5-fluorouracilo (ver secção 5.2). Portanto, os doentes com deficiência de DPD apresentam um risco acrescido de toxicidade relacionada com as fluoropirimidinas, inclusive, por exemplo, estomatite, diarreia, inflamação das mucosas, neutropenia e neurotoxicidade.

A toxicidade relacionada com a deficiência de DPD acontece geralmente durante o primeiro ciclo de tratamento ou após o aumento da dose.

#### Deficiência completa de DPD

A deficiência completa de DPD é rara (0,01-0,5% dos caucasianos). Os doentes com deficiência completa de DPD correm risco elevado de toxicidade fatal ou potencialmente fatal e não podem ser tratados com Teysuno (ver secção 4.3).

#### Deficiência parcial de DPD

Estima-se que a deficiência parcial de DPD afete 3-9% da população caucasiana. Os doentes com deficiência parcial de DPD correm maior risco de toxicidade grave e potencialmente fatal. Deve ser considerada uma dose inicial reduzida para limitar esta toxicidade. A deficiência de DPD deve ser considerada como um parâmetro a ter em conta em conjunção com outras medidas de rotina para a redução da dose. A redução inicial da dose pode ter impacto na eficácia do tratamento. Na ausência de toxicidade grave, as doses subsequentes podem ser aumentadas com uma monitorização cuidadosa.

#### Análise à deficiência de DPD

Recomenda-se a fenotipagem e/ou genotipagem antes do início do tratamento com Teysuno, apesar das incertezas relativamente às melhores metodologias de análise pré-tratamento. Devem considerar-se as normas orientadoras clínicas aplicáveis.

Caso não tenha sido realizada anteriormente, recomenda-se a análise em doentes nos quais se considere uma mudança de outra fluoropirimidina para Teysuno devido a síndrome mão-pé ou toxicidade cardiovascular, para determinar se um fenótipo e/ou genótipo de DPD poderá ter contribuído para o desenvolvimento de toxicidade em outra fluoropirimidina.

#### Caracterização genotípica da deficiência de DPD

A análise pré-tratamento das mutações raras do gene DPYD pode identificar doentes com deficiência de DPD.

As quatro variantes de DPYD c.1905+1G>A [também conhecida como DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3 podem causar a completa ausência ou a redução da atividade enzimática de DPD. Outras variantes raras podem também estar associadas a um risco acrescido de toxicidade grave ou potencialmente fatal.

Sabe-se que determinadas mutações homozigóticas e heterozigóticas compostas no locus genético do DPYD (por exemplo, combinações das quatro variantes com pelo menos um alelo de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) causam a completa ou quase completa ausência de atividade enzimática da DPD.

Os doentes com determinadas variantes heterozigóticas de DPYD (inclusive as variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) apresentam risco acrescido de toxicidade grave quando tratados com fluoropirimidinas.

A frequência do genótipo c.1905+1G>A heterozigótico no gene DPYD em doentes caucasianos é de cerca de 1%, 1,1% para a variante c.2846A>T, 2,6-6,3% para a variante c.1236G>A/HapB3 e 0,07 a 0,1% para a variante c.1679T>G.

Os dados da frequência das quatro variantes de DPYD noutras populações que não a caucasiana são limitados. Atualmente, considera-se que as quatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) estão praticamente ausentes em populações de origem africana (-americana) ou asiática.

#### Caracterização fenotípica da deficiência de DPD

Para caracterização fenotípica da deficiência de DPD, recomenda-se a medição dos níveis sanguíneos pré-terapêuticos do substrato de DPD endógeno uracilo (U) no plasma.

As concentrações pré-terapêuticas elevadas de uracilo estão associadas a um risco acrescido de toxicidade. Apesar das incertezas em relação aos limiares de uracilo que definem as deficiências completa e parcial de DPD, um nível sanguíneo de uracilo  $\geq 16$  ng/ml e  $< 150$  ng/ml deve ser considerado indicativo de deficiência parcial de DPD e associado a um risco acrescido de toxicidade da fluoropirimidina. Um nível sanguíneo de uracilo  $\geq 150$  ng/ml deve ser considerado indicativo de deficiência completa de DPD e associado a um risco de toxicidade da fluoropirimidina potencialmente fatal ou fatal.

#### Instabilidade de microssatélites (IMS)

Teysuno não foi estudado em doentes com cancro gástrico com IMS. A associação entre a sensibilidade ao 5-FU e a IMS nos doentes com cancro gástrico não é clara e a associação entre Teysuno e a IMS em caso de cancro gástrico é desconhecida.

#### Intolerância/má absorção da glucose-galactose

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### Outras fluorpirimidinas orais

Não existem ensaios clínicos disponíveis que comparam Teysuno com outros compostos 5-FU orais. Por conseguinte, Teysuno não pode ser utilizado como substituto de outros medicamentos 5-FU orais.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação em doentes adultos ou pediátricos.

### Brivudina

Foi descrita a ocorrência de uma interação com significado clínico entre a brivudine e a fluoropirimidina (ex. Capecitabine, 5-Fluoracil, tegafur), resultante da inibição da dihidropirimidina desidrogenase pela brivudine. Esta interação, que conduz ao aumento da toxicidade da fluoropirimidina, é potencialmente fatal. Assim sendo a brivudine não deve ser administrada concomitantemente com Teysuno (ver seções 4.3 e 4.4). Deve ocorrer pelo menos um período de 4 semanas de espera entre o fim do tratamento com brivudina e o início de tratamento com Teysuno. O tratamento com brivudina pode ser iniciado 24 horas após a última dose de Teysuno.

### Outras fluoropirimidinas

A administração concomitante de outras fluoropirimidinas, como a capecitabina, o 5-FU, o tegafur ou a flucitosina, pode levar a toxicidades aditivas e é contra-indicada. Recomenda-se um período mínimo de descanso de 7 dias entre a administração de Teysuno e de outras fluoropirimidinas. O período de descanso descrito no RCM de outros medicamentos com fluoropirimidinas deve ser respeitado se Teysuno se destinar a ser administrado a seguir a outros medicamentos com fluoropirimidinas.

### Inibidores da CYP2A6

Como a CYP2A6 é a principal enzima responsável pela conversão do tegafur em 5-FU, deve ser evitada a administração concomitante de Teysuno com inibidores da CYP2A6 conhecidos uma vez que a eficácia de Teysuno pode ser reduzida (ver secção 5.2).

### Folinato/ácido folínico

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de ácido folínico com Teysuno em associação com a cisplatina. No entanto, os metabolitos do folinato/ácido folínico formarão uma estrutura terciária com a timidilato sintase e o monofosfato de fluorodeoxiuridina (FdUMP), aumentando potencialmente a citotoxicidade do 5-FU. É aconselhado cuidado uma vez que o ácido folínico é conhecido por potenciar a atividade do 5-FU.

### Nitromidazóis, incluindo metronidazol e misonidazol

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de nitromidazóis com Teysuno em associação com a cisplatina. No entanto, os nitromidazóis podem reduzir a depuração do 5-FU e, por conseguinte, aumentar os níveis plasmáticos do 5-FU. É aconselhado cuidado uma vez que a administração concomitante pode aumentar a toxicidade de Teysuno.

### Metotrexato

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de metotrexato com Teysuno em associação com a cisplatina. No entanto, o metotrexato poliglutamato inibe a timidilato sintase e a dihidrofolato reductase, aumentando potencialmente a citotoxicidade do 5-FU. É aconselhado cuidado uma vez que a administração concomitante pode aumentar a toxicidade de Teysuno.

### Clozapina

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de clozapina com Teysuno em associação com a cisplatina. No entanto, devido a possíveis efeitos farmacodinâmicos aditivos (mielotoxicidade), é aconselhado cuidado uma vez que a administração concomitante pode aumentar o risco e gravidade de toxicidade hematológica de Teysuno.

### Cimetidina

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de cimetidina com Teysuno em associação com a cisplatina. No entanto, a administração concomitante pode reduzir a depuração e, por conseguinte, aumentar os níveis plasmáticos do 5-FU. É aconselhado cuidado uma vez que a

administração concomitante pode aumentar a toxicidade de Teysuno.

#### Anticoagulante derivado da cumarina

A atividade de um anticoagulante derivado da cumarina foi potenciada por Teysuno. É aconselhado cuidado uma vez que a administração concomitante de Teysuno com uma terapêutica anticoagulante com derivados da cumarina pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

#### Fenitoína

As fluoropirimidinas podem aumentar a concentração plasmática de fenitoína, quando administradas concomitantemente, causando toxicidade devido à fenitoína. É aconselhada a monitorização frequente dos níveis de fenitoína no sangue/plasma quando Teysuno e a fenitoína forem administrados concomitantemente. Se indicado, a dose de fenitoína deve ser ajustada de acordo com o RCM da fenitoína. Se ocorreu toxicidade devido à fenitoína, devem ser tomadas as medidas adequadas.

#### Outras

Com base nos dados não clínicos, o alopurinol pode diminuir a atividade antitumorigena, devido à supressão da fosforilação do 5-FU. Por conseguinte, a administração concomitante com Teysuno deve ser evitada.

#### Alimentos

A administração de Teysuno à refeição reduziu a exposição ao oteracilo e ao gimeracilo, com um efeito mais pronunciado no oteracilo do que no gimeracilo (ver secção 5.2). Teysuno deve ser tomado com água pelo menos 1 hora antes ou 1 hora depois da refeição (ver secção 4.2).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar uma gravidez quando estiverem a ser tratadas com este medicamento.

Devem ser tomadas medidas contraceptivas para doentes de ambos os sexos durante e até 6 meses depois do fim do tratamento com Teysuno.

#### Gravidez

Teysuno é contra-indicado na gravidez (ver secção 4.3). Existem alguns relatos de casos de anomalias fetais. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Tal como aconteceu com outras fluoropirimidinas, a administração de Teysuno causou embriofetividade e teratogenicidade nos animais (ver secção 5.3). Se a doente engravidar durante o tratamento com Teysuno, este deve ser descontinuado e o potencial risco para o feto deve ser explicado. Deve considerar-se a hipótese de aconselhamento genético.

#### Amamentação

Teysuno é contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Desconhece-se se Teysuno ou os metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de Teysuno ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação tem de ser descontinuada durante o tratamento com Teysuno.

## Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de Teysuno em associação com a cisplatina na fertilidade humana. Estudos não clínicos demonstraram que Teysuno não parece afetar a fertilidade masculina ou feminina no rato (ver secção 5.3).

Consulte o RCM da cisplatina para saber quais os efeitos da cisplatina na fertilidade, gravidez e amamentação

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Teysuno tem influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que a fadiga, as tonturas, a visão enevoada e as náuseas são reações adversas frequentes de Teysuno em associação com a cisplatina.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Teysuno em associação com a cisplatina baseia-se essencialmente nos dados de estudos clínicos realizados com 593 doentes com cancro gástrico em estado avançado tratados com este regime. Além disso, existe experiência após a comercialização em mais de 866.000 doentes asiáticos (principalmente japoneses).

Entre os 593 doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina, as reações adversas graves mais frequentes (Grau 3 ou superior com frequência de 10%, pelo menos) foram neutropenia, anemia e fadiga.

#### Lista em tabela de reações adversas

As seguintes denominações são utilizadas para classificar as reações adversas por frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As frequências das reações adversas muito frequentes, frequentes e pouco frequentes são as de 593 doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina em ensaios clínicos. As frequências de reações adversas raras e muito raras com relevância clínica são calculadas a partir da vigilância após a comercialização de 866.000 doentes na Ásia (principalmente japoneses), que foram submetidos a uma terapêutica com Teysuno. Cada termo é apresentado apenas na sua categoria mais frequente apenas e dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 9: Reações adversas notificadas por gravidade decrescente em cada grupo de frequência.

| <b>Classes De Sistemas De Órgãos<sup>a</sup></b>                            | <b>Muito frequentes</b>                          | <b>Frequentes</b>   | <b>Pouco frequentes</b>   | <b>Raros/Muito raros</b>             |
|---|--|---|---|--------------------------------------|
| Infeções e infestações  |  |   | Sépsis neutropénica, choque séptico, sépsis, infeção, pneumonia, bacteremia, infeção do trato respiratório, infeção respiratória alta, pielonefrite aguda, infeção do trato urinário, faringite, nasofaringite, rinite, infeção dentária, candidíase, herpes oral, paroníquia, furúnculo  | Reativação de hepatite B             |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) |  |   | Hemorragia tumoral, dor do cancro   |                                      |
| Doenças do sangue e do sistema linfático                                    | Neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia | Neutropenia febril, linfopenia  | Pancitopenia, tempo de protrombina prolongado, Relação Internacional Normalizada aumentada, hipoprotrombinemia, tempo de protrombina encurtado, granulocitose, leucocitose, eosinofilia, linfocitose, redução da contagem de monócitos, aumento da contagem de monócitos, trombocitemia   | Coagulação intravascular disseminada |
| Doenças do sistema imunitário   |  |   | Hipersensibilidade  |                                      |
| Doenças endócrinas  |  |   | Hemorragia adrenal  |                                      |
| Doenças do metabolismo e da nutrição  | Anorexia   | Desidratação, hipocalcemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, hipercalemia | Hiperglicemia, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da lactato desidrogenase no sangue, hipofosfatameia, hipermagnesemia, gota, hipoproteinemia, hiperglobulinemia, hiperlipidemia, redução da ingestão oral  |                                      |
| Perturbações do foro psiquiátrico   |  | Insónia   | Estado confusional, inquietude, distúrbios de personalidade, alucinação, depressão, ansiedade, diminuição da libido, inibição sexual  |                                      |
| Doenças do sistema nervoso  | Neuropatia periférica                            | Tonturas, cefaleia, disgeusia   | Acidente vascular cerebral, enfarte cerebral, distúrbio vascular-cerebral, convulsão, ataque isquémico, síncope, hemiparesia, afasia, ataxia, encefalopatia metabólica, perda de consciência, neurite acústica, enfraquecimento da memória, distúrbios no equilíbrio, sonolência, tremores, ageusia, parosmia, sensação de ardor, formigueiro | Leucoencefalopatia, anosmia          |
| Afeções oculares  |  | Distúrbio da visão, distúrbio lacrimal, conjuntivite, afeção ocular, distúrbio da córnea <sup>b</sup> | Alergia ocular, ptose dos cílios, eritema da pálpebra   |                                      |



| <b>Classes De Sistemas De Órgãos<sup>a</sup></b>      | <b>Muito frequentes</b>                | <b>Frequentes</b>   | <b>Pouco frequentes</b>  | <b>Raros/Muito raros</b>   |
|---|--|---|--|--|
| Afeções do ouvido e do labirinto                      |  | Deficiência auditiva, surdez  | Vertigens, congestão do ouvido, desconforto auditivo   |  |
| Cardiopatias  |  |   | Falência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, efusão pericárdica, fibrilhação auricular, angina de peito, fibrilhação cardíaca, taquicardia, palpitações  |  |
| Vasculopatias   |  | Hipotensão, trombose das veias profundas, hipertensão   | Trombose da artéria ilíaca, choque hipovolêmico, trombose do membro arterial, trombose, vermelhidão, trombose venosa pélvica, tromboflebite, flebite, flebite superficial, hipotensão ortostática, hematoma, hiperemia, afrontamentos  |  |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino      |  | Dispneia, epistaxe, soluços, tosse  | Embolia pulmonar, hemorragia do trato respiratório, dispneia de esforço, dor faringolaríngea, rinorreia, eritema faríngeo, rinite alérgica, disfonia, tosse produtiva, congestão nasal   | Doença pulmonar intersticial   |
| Doenças gastrointestinais                             | Diarreia, vômitos, náuseas, obstipação | Hemorragia gastrointestinal, estomatite, inflamação gastrointestinal, flatulência, dor abdominal, disfagia, desconforto abdominal, dispepsia, boca seca | Perfuração gastrointestinal, esofagite, infecção gastrointestinal, flegmo, obstrução gastrointestinal, ascite, edema do lábio, espasmo esofágico, úlcera gástrica, doença do refluxo gastroesofágico, gastrite de refluxo, fibrose retroperitoneal, distúrbio gastrointestinal, hemorragia anal, hemorróidas, hipersecreção de saliva, ânsia de vômito, distúrbio da glândula salivar, queilite, aerofagia, eructação, glossodínia, dor oral, dentes frágeis | Pancreatite aguda, ileíte terminal   |
| Afeções hepatobiliares                                |  | Hiperbilirrubinemia, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada   | Teste da função hepática com anomalias, gama-glutamyltransferase aumentada   | Falência hepática aguda  |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos            |  | Eritrodisestesia palmo-plantar, exantema, hiperpigmentação da pele, pele seca, prurido, alopecia  | Exantema exfoliativo, exfoliação da pele, eritema necrolítico migratório, bolha de sangue, dermatite alérgica, reação cutânea, dermatite acneiforme, eritema, tendência acrescida para hematomas, púrpura, hiperhidrose, suores noturnos, atrofia das unhas, distúrbio de pigmentação, descoloração da pele, hipertricose  | Necrolise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reação de fotossensibilidade, distúrbios das unhas |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos |  | Dor musculoesquelética  | Espasmos musculares, artralgia, dor nas extremidades, dor nas costas, dor no pescoço, dor nos ossos, inchaço das articulações, desconforto nos membros, fraqueza muscular, rigidez muscular  | Rabdomiólise   |
| Doenças renais e urinárias                            |  | Falência renal, aumento da creatinina no sangue, diminuição da taxa de filtração glomerular, aumento da ureia no sangue                                 | Nefropatia tóxica, oligúria, hematúria, comprometimento renal, polaquiúria, aumento da creatina no sangue, diminuição da creatinina no sangue  |  |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama                 |  |   | Disfunção erétil, sensibilidade mamária, dor nos mamilos   |  |

| Classes De Sistemas De Órgãos <sup>a</sup>   | Muito frequentes | Frequentes  | Pouco frequentes   | Raros/Muito raros |
|--|------------------|---|--|-------------------|
| Perturbações sociais e alterações no local de administração  | Fadiga, astenia  | Inflamação das mucosas, pirexia, perda de peso, edema periférico, calafrios | Falência múltipla de órgãos, diminuição do desempenho, dor, edema, dor no peito, desconforto no peito, edema generalizado, edema da face, inchaço local, edema localizado, aumento de peso, saciedade precoce, sensação de frio, reação no local da injeção, mal-estar |                   |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações  |                  |   | Contusão, erro de medicação  |                   |
| <sup>a</sup> As reações adversas na classe de sistemas de órgãos (CSO) dos Exames complementares de diagnóstico foram reatribuídas às CSO clinicamente apropriadas, em relação ao órgão alvo. Diversos termos escolhidos pela MedDRA que foram considerados clinicamente similares foram agrupados num só termo.<br><sup>b</sup> incluindo defeito epitelial da córnea, erosão da córnea, lesão da córnea, opacidade da córnea, perfuração da córnea, queratite, queratite punctiforme, queratite ulcerosa, deficiência de células estaminais límbicas, redução da acuidade visual, défice visual, visão enevoada. |                  |   |  |                   |

### Outros estudos clínicos com Teysuno em associação com a cisplatina

Apesar dos estudos realizados com Teysuno em associação com a cisplatina no Japão terem utilizado doses e planos posológicos diferentes deste regime, o perfil de segurança desses estudos foi similar, e as toxicidades mais frequentes foram hematológicas, gastrointestinais, fadiga e anorexia.

### Experiência da vigilância após a comercialização em doentes com cancro gástrico

O perfil de segurança de Teysuno, num estudo de vigilância da segurança após a comercialização realizado no Japão com 4.177 doentes com cancro gástrico em estado avançado tratados com Teysuno, foi geralmente similar ao observado com este regime e nos estudos do registo japonês (isto é, as principais toxicidades foram leucocitopenia, anorexia e náuseas/vómitos).

### Segurança de Teysuno em doentes com cancro colorretal metastático nos quais não seja possível continuar o tratamento com outra fluoropirimidina devido a síndrome mão-pé ou toxicidade cardiovascular

Num subgrupo de 53 doentes com mCRC, no âmbito de um estudo de coortes de 200 doentes com diferentes tumores sólidos, a maioria desses doentes com mCRC (92%) que desenvolveram cardiotoxicidade durante a administração de quimioterapia à base de capecitabina ou 5-FU conseguiram mudar com segurança para S-1 e continuar o tratamento, tendo sido observada cardiotoxicidade recidivante (grau 1) em 8%. Outros acontecimentos adversos durante o tratamento com S-1 neste subgrupo incluíram toxicidade hematológica de grau 3-4 em 8% e acontecimentos adversos não hematológicos de grau 2-4 em 36% (neuropatia 15%, infeção 7%, episódio tromboembólico 6%, diarreia 4%, náuseas 2%, síndrome mão-pé 2%).

Num estudo de coortes **retrospectivo** de 47 doentes com cancro colorretal metastático do registo de cancro colorretal neerlandês (PLCRC) que **mudaram para S-1** devido a síndrome mão-pé (**n=36**) ou cardiotoxicidade (**n=10**) induzida por capecitabina, **reduziu-se a gravidade de ou resolveu-se completamente a SMP durante o tratamento com S-1 e não foi comunicado nenhum caso de cardiotoxicidade recidivante em nenhum dos 10 doentes que mudaram para S-1 devido a acontecimentos adversos cardíacos.**

### Descrição das reações adversas seleccionadas

#### Toxicidade ocular

Os termos para as toxicidades oculares relacionadas com o tratamento foram combinados da seguinte

forma: A única reação adversa de Grau 3 ou superior foi acuidade visual reduzida.

- A afeção ocular inclui reações adversas de visão embaçada, diplopia, fotopsia, acuidade visual reduzida e cegueira;
- O distúrbio lacrimal inclui reações adversas de lacrimejo aumentado, olho seco e dacriostenose adquirida.
- A afeção ocular inclui reações adversas de prurido no olho, hiperemia ocular, irritação ocular, afeção ocular e sensação de corpo estranho nos olhos.

### Neuropatia

Foi notificada neuropatia central e periférica em doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina. O termo neuropatia periférica inclui as seguintes reações adversas notificadas: neuropatia sensorial periférica, parestesia, hipoestesia, neuropatia periférica, polineuropatia, neurotoxicidade e disestesia.

### Populações especiais

#### Idosos (ver secção 4.2)

Uma comparação de segurança entre 71 doentes com  $\geq 70$  anos de idade (idosos) e 450 doentes  $< 70$  anos tratados com Teysuno em associação com a cisplatina no estudo FLAGS demonstrou que a incidência de todas as reações adversas de Grau 3 ou superior (62% *versus* 52%), todas as reações adversas graves (30% *versus* 19%) e a taxa de retirada prematura devido a reações adversas causadas tanto por Teysuno como pela cisplatina (21% *versus* 12%) foi aparentemente mais elevada entre os doentes com  $\geq 70$  anos de idade. Uma análise da farmacocinética populacional demonstrou que a exposição ao 5-FU também teve tendência para aumentar com a idade, mas a extensão do aumento situou-se no intervalo da variabilidade individual. Estas alterações com a idade estiveram associadas a alterações na função renal, como medido pela depuração da creatinina (ver secção 5.2).

#### Sexo

Não houve diferenças clinicamente relevantes na segurança entre os indivíduos do sexo masculino (N=382) e os do sexo feminino (N=139) no estudo FLAGS.

#### Doentes com insuficiência renal (ver secções 4.2, 4.3, 4.4 e 5.2)

A comparação de 218 doentes com uma insuficiência renal ligeira no ponto de base (DC 51 a 80 ml/minuto) com 297 doentes com função renal normal no ponto de base (DC  $> 80$  ml/minuto), tratados com Teysuno em associação com a cisplatina no estudo FLAGS, indicou que não houve diferenças clinicamente significativas entre os doentes com uma insuficiência renal ligeira e os doentes com uma função renal normal.

Num estudo realizado em doentes com compromisso renal, as reações adversas notificadas mais comuns, em todos os ciclos e em todos os grupos, foram diarreia (57,6%), náusea (42,4%), vómitos (36,4%), fadiga (33,3%) e anemia (24,2%). Neste estudo, 7 doentes com insuficiência renal moderada foram tratados com 20 mg de Teysuno/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, enquanto que 7 doentes com insuficiência renal grave foram tratados com 20 mg de Teysuno/m<sup>2</sup>, uma vez por dia. Não foram observadas toxicidades limitantes no Ciclo 1 em doentes com insuficiência renal moderada ou grave. As incidências de reações adversas no sangue e no sistema linfático observadas em todos os ciclos nos doentes com insuficiência renal moderada e grave foram de 28,6% e 44,4%, respetivamente. No início do Ciclo 12, devido a uma reação adversa (diarreia, grau 2) que aconteceu no Ciclo 11, a dose para um doente no grupo de insuficiência grave foi reduzida para 13,2 mg/m<sup>2</sup>, uma vez por dia.

#### População pediátrica

Não foram realizados estudos só com Teysuno ou em associação com a cisplatina na população pediátrica.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

#### **4.9 Sobredosagem**

A dose única mais alta de Teysuno que foi tomada foi 1400 mg; este doente desenvolveu leucopenia (Grau 3). As manifestações de sobredosagem aguda notificadas incluem náuseas, vômitos, diarreia, mucosite, irritação gastrointestinal, hemorragia, depressão da medula óssea e falência respiratória. O tratamento médico da sobredosagem deve incluir as terapêuticas habituais e intervenções médicas de apoio com o objetivo de corrigir as manifestações clínicas existentes e evitar as suas possíveis complicações.

Não existe disponível qualquer antídoto conhecido, em caso de sobredosagem.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos; Código ATC: L01BC53.

#### Mecanismo de ação

Teysono é um medicamento anticancerígeno à base de fluoropirimidina, destinado à administração oral. É uma associação de dose fixa de três substâncias ativas: tegafur que, depois da absorção, se transforma na substância anticancerígena 5-FU; gimeracilo, um inibidor da dihidropirimidina desidrogenase (DPD) para evitar a degradação do 5-FU pelo organismo; e oteracilo, um inibidor de fosforibosiltransferase orotato (OPRT) que reduz a atividade do 5-U na mucosa gastrointestinal normal. A associação de tegafur, gimeracilo e oteracilo foi determinada em 1:0,4:1 relação molar como ideal, de modo a manter a exposição ao 5-FU e, por conseguinte, apresentar atividade antitumorigênica ao mesmo tempo que reduz a toxicidade associada apenas ao 5-FU.

Tegafur é um pró-fármaco do 5-FU com boa biodisponibilidade oral. Após administração oral, tegafur transforma-se gradualmente em 5-FU *in vivo*, principalmente pela atividade da enzima CYP2A6 no fígado. 5-FU é metabolizado pela enzima hepática DPD. 5-FU é ativado dentro das células por fosforilação até ao seu metabolito ativo 5-fluoro-deoxiuridina-monofosfato (FdUMP). FdUMP e o folato reduzido ligam-se à timidilato sintase, levando à formação de um complexo terciário que inibe a síntese do ADN. Além disso, o 5-fluorouridina-trifosfato (FUTP) é incorporado no ARN causando a rutura das funções do ARN.

O gimeracilo inibe o metabolismo do 5-FU ao inibir reversível e seletivamente a DPD, a principal enzima metabólica para o 5-FU, pelo que se atingem concentrações plasmáticas de 5-FU mais elevadas com a administração de uma dose mais baixa de tegafur.

Após administração oral, o oteracilo foi distribuído em concentrações elevadas nos tecidos do trato gastrointestinal normal, enquanto concentrações consideravelmente inferiores foram observadas nos tecidos sanguíneos e tumorais, nos estudos realizados em animais.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo de escalonamento de dose que comparou a tolerabilidade do 5-FU no Teysuno e do tegafur + gimeracilo (sem oteracilo), o nível de dose de 25 mg/m<sup>2</sup> não pôde ser obtido na ausência do oteracilo devido à ocorrência de toxicidades limitantes da dose (diarreia de Grau 3 em 2 doentes e paragem cardio-respiratória num doente) no grupo do tegafur + gimeracilo. O perfil farmacocinético foi semelhante na presença e na ausência do oteracilo.

Os valores médios da concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) do 5-FU e da área sob a curva de concentração/tempo (AUC) foram aproximadamente 3 vezes mais altos depois da administração de Teysuno do que depois da administração apenas de tegafur, apesar da administração de uma dose de Teysuno 16 vezes mais baixa (50 mg de tegafur) comparativamente apenas ao tegafur (800 mg), e são atribuídos à inibição da DPD pelo gimeracilo. A concentração plasmática máxima de uracilo foi observada às 4 horas, com um retorno aos níveis do ponto de base em 48 horas, aproximadamente, depois da administração, o que indica a reversibilidade da inibição da DPD pelo gimeracilo.

Um estudo do efeito de Teysuno na repolarização cardíaca, realizado em doentes com cancro em estado avançado, satisfaz a definição para um estudo negativo, de acordo com as normas orientadoras da Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH). Não foi observada qualquer relacionamento consistente entre os valores absolutos do intervalo CTcF ou alteração dos valores desde o ponto de base e concentração plasmática máxima dos componentes de Teysuno.

### Eficácia e segurança clínicas

Um estudo de Fase I estabeleceu o atual regime ao avaliar coortes de Teysuno e cisplatina de 30 mg/m<sup>2</sup> e 60 mg/m<sup>2</sup> (as toxicidades limitantes da dose [TLDs] observadas foram fadiga, diarreia e desidratação); 25 mg/m<sup>2</sup> e 60 mg/m<sup>2</sup>; e 25 mg/m<sup>2</sup> e 75 mg/m<sup>2</sup>. Apesar da falta de TLDs na última coorte, a dose de cisplatina não ultrapassou os 75 mg/m<sup>2</sup>.

Num estudo FLAGS de Fase III, não houve qualquer relação aparente entre a AUC do 5-FU (grupo de Teysuno/cisplatina) e a concentração do 5-FU (grupo de 5-FU/cisplatina) durante o Ciclo 1 e os resultados de eficácia da sobrevivência global (SG) ou da sobrevivência livre de progressão (SLP).

Foi realizado um estudo de Fase I para avaliar a Farmacocinética dos componentes e dos metabolitos do Teysuno em doentes com cancro com insuficiência renal, comparativamente àqueles com função renal normal. Neste estudo, a atividade antitumoral foi medida pela melhor resposta global do tumor. A maioria (70,4%) dos doentes tiveram Doença Estável como a melhor resposta (com base na avaliação do Investigador usando os critérios RECIST) e 29,6% dos doentes tiveram Doença Progressiva como a sua melhor resposta global. Não foram observadas doses limitantes no primeiro ciclo de tratamento.

### Cancro gástrico em estado avançado

Os dados de um estudo clínico (FLAGS) de Fase III, aberto, controlado, aleatorizado, multicêntrico e multinacional (excluindo a Ásia) apoiaram a utilização de Teysuno em associação com a cisplatina para o tratamento de doentes com cancro gástrico em estado avançado. Neste estudo, 521 doentes foram distribuídos de forma aleatória para um tratamento com Teysuno (25 mg/m<sup>2</sup> por via oral, duas vezes ao dia, durante 21 dias seguidos de um período de descanso de 7 dias) e cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup> em perfusão intravenosa, uma vez de 4 em 4 semanas); e 508 doentes foram distribuídos de forma aleatória para um tratamento com 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 horas sob a forma de perfusão intravenosa contínua nos Dias 1 até 5, com repetição de 4 em 4 semanas) e cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> sob a forma de perfusão intravenosa no Dia 1, com repetição de 4 em 4 semanas). As características dos doentes são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10: Dados demográficos e características no ponto de base dos doentes no estudo FLAGS

|                                      | <b>Teysuno + Cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup></b><br><b>(N=521)</b> | <b>5-FU + Cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup></b><br><b>(N=508)</b> |
|--------------------------------------|---|---|
| Sexo, n° (%)                         |   |   |
| Masculino                            | 382 (73)  | 347 (68)  |
| Feminino                             | 139 (27)  | 161 (32)  |
| Idade, anos                          |   |   |
| Média (Intervalo)                    | 59 (18-83)  | 60 (20-85)  |
| ≥65, n (%)                           | 160 (31)  | 164 (32)  |
| Raça, n (%)                          |   |   |
| Branca                               |   |   |
| Negra ou Afro-americana              | 447 (86)  | 438 (86)  |
| Asiática                             | 5 (1,0)   | 7 (1,4)   |
| Índia americana ou nativo do         | 4 (0,8)   | 4 (0,8)   |
| Alasca                               | 4 (0,8)   | 6 (1,2)   |
| Outras                               | 61 (12)   | 53 (10)   |
| Escala de Desempenho ECOG, n (%)     |   |   |
| 0                                    | 226 (43)  | 200 (39)  |
| 1                                    | 295 (57)  | 308 (61)  |
| Localização da lesão primária, n (%) |   |   |
| Estômago                             | 438 (84)  | 417 (82)  |
| Junção gastroesofágica               | 82 (16)   | 88 (17)   |
| Ambos                                | 1 (0,2)   | 3 (0,6)   |
| Doença metastática, n (%)            |   |   |
| ≥2 locais metastáticos               | 497 (95)  | 488 (96)  |
|                                      | 340 (65)  | 327 (64)  |

Para o objetivo principal da sobrevivência global, Teysuno em associação com a cisplatina foi não inferior ao 5-FU, em associação com a cisplatina (ver Tabela 11). Por ocasião da análise primária, o seguimento médio para a sobrevivência global na análise completa foi determinado nos 18,3 meses.

Tabela 11: Sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão no FLAGS

| Objetivo<br>População             | Teysuno + Cisplatina |                          | 5-FU + Cisplatina |                          | Taxa de Risco<br>[95% IC] |
|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                   | N                    | Média [95% IC].<br>meses | N                 | Média [95% IC].<br>meses |                           |
| Sobrevivência global              |                      |                          |                   |                          |                           |
| Intenção de tratar                | 527                  | 8,5 [7,9; 9,3]           | 526               | 7,9 [7,2; 8,5]           | 0,94 [0,82; 1,07]         |
| Conjunto de análise completa      | 521                  | 8,6 [7,9; 9,5]           | 508               | 7,9 [7,2; 8,5]           | 0,92 [0,80; 1,05]         |
| Sobrevivência livre de progressão |                      |                          |                   |                          |                           |
| Conjunto de análise completa      | 521                  | 4,8 [4,0; 5,5]           | 508               | 5,5 [4,4; 5,8]           | 0,99 [0,86; 1,14]         |

IC = intervalo de confiança; Conjunto de análise completa = todos os doentes tratados e distribuídos de forma aleatória foram analisados consoante a localização (análise primária da população)

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Teysuno em todos os subgrupos da população pediátrica em caso de adenocarcinoma gástrico (ver secção 4.2 para informações sobre a utilização pediátrica).

### Cancro colorretal metastático após mudança para Teysuno quando não foi possível continuar o tratamento com outra fluoropirimidina devido a síndrome mão-pé ou toxicidade cardiovascular

No âmbito de um estudo de coortes europeu de 200 doentes que mudaram de terapia à base de 5-FU ou capecitabina devido a cardiotoxicidade para continuarem com terapia à base de Teysuno, há um subgrupo de doentes com cancro colorretal metastático (n=53). Nesse subgrupo de mCRC, a maioria dos doentes (92%) conseguiram mudar com segurança para Teysuno e continuar o tratamento independentemente das associações terapêuticas, tendo-se observado cardiotoxicidade recidivante em

8% (tudo de grau 1). Com essa mudança, 100% dos doentes conseguiram concluir a sua quimioterapia planeada. Além disso, no caso dos doentes com CRC com doença metastática, a sobrevivência global mediana foi de 26 meses (IC de 95% 22-31), com uma taxa de sobrevivência a 5 anos de 12%.

Num estudo de coortes retrospectivo de 47 doentes com cancro colorretal metastático do registo de cancro colorretal neerlandês (PLCRC) que mudaram para S-1 devido a síndrome mão-pé (n=36) ou cardiotoxicidade (n=10) induzida por capecitabina, o tempo mediano desde o início do tratamento com capecitabina até à primeira progressão de doença documentada após o início do tratamento com S-1 foi de 414 dias (intervalo de confiança de 95% 332-568 dias).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (FC) da dose única e múltiplas de Teysuno em associação com a cisplatina foi avaliada em três estudos. Foram realizados mais 18 estudos de FC usando o regime relevante como monoterapia. Todos os estudos foram realizados em doentes com cancro.

### Absorção

Após a administração de uma dose única de 50 mg de Teysuno (expressa como teor em tegafur) no ser humano (aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup> com base na área de superfície corporal de 1,56 a 2,10 m<sup>2</sup> para um doente típico; N=14), o T<sub>max</sub> médio para os componentes de Teysuno – tegafur, gimeracilo e oteracilo – foi de 0,5; 1,0 e 2,0 horas, respetivamente, e o desvio padrão ± médio da (DP) AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> foi de 14595 ± 4340 ng.h/ml e 1762 ± 279 ng/ml para o tegafur, 1884 ± 640 ng.h/ml e 452 ± 102 ng/ml para o gimeracilo, 556 ± 281 ng.h/ml e 112 ± 52 ng/ml para o oteracilo. O T<sub>max</sub> médio para o 5-FU foi de 2,0 horas e a AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> médias foram de 842 ± 252 ng.h/ml e 174 ± 58 ng/ml. Os níveis de tegafur, gimeracilo, oteracilo e 5-FU foram quantificáveis através de uma análise 10 horas após a dose. Após a administração de doses de 30 mg/m<sup>2</sup>, as condições de estado estacionário foram atingidas para o tegafur, o gimeracilo e o oteracilo, o mais tardar no Dia 8.

Após a administração de doses múltiplas (30 mg/m<sup>2</sup>, expresso como teor em tegafur, duas vezes por dia durante 14 dias; N=10), o T<sub>max</sub> médio de tegafur, gimeracilo e oteracilo foi de 0,8; 1,0 e 2,0 horas, respetivamente, e o correspondente DP ± médio da AUC<sub>(0-12h)</sub> e C<sub>max</sub> foi de 19967 ± 6027 ng.h/ml e 2970 ± 852 ng/ml para o tegafur, 1483 ± 527 ng.h/ml e 305 ± 116 ng/ml para o gimeracilo e 692 ± 529 ng.h/ml e 122 ± 82 ng/ml para o oteracilo. O T<sub>max</sub> médio para o 5-FU foi de 2,0 horas e a AUC<sub>(0-12h)</sub> e C<sub>max</sub> médias foram de 870 ± 405 ng.h/ml e 165 ± 62 ng/ml, respetivamente.

A administração de Teysuno com alimentos resultou numa diminuição da AUC<sub>0-inf</sub> para o oteracilo de aproximadamente 71% e para o gimeracilo de aproximadamente 25%, relativamente à administração em jejum. A administração concomitante de um inibidor da bomba de prótons (IBP) reduziu o efeito dos alimentos no perfil farmacocinético do oteracilo, mas não por uma margem suficiente para eliminar completamente o efeito dos alimentos. Houve uma diminuição de 15% na AUC<sub>0-inf</sub> para o 5-FU na presença de alimentos *versus* de jejum, e a exposição ao tegafur não foi alterada pelos alimentos (demonstrando assim a ausência de efeito da alimentação).

A AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> médias para o 5-FU foram aproximadamente três vezes superiores após a administração de Teysuno (50 mg expresso como teor em tegafur) do que a administração seguinte só de tegafur (800 mg), enquanto os valores da AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> para o metabolito do 5-FU – α-fluoro-β-alanina (FBAL) – foram aproximadamente 15 a 22 vezes mais baixos após a administração de Teysuno do que da administração seguinte de tegafur.

O componente oteracilo do Teysuno não afetou os perfis farmacocinéticos do 5-FU, tegafur, gimeracilo, FBAL ou uracilo. O componente gimeracilo não afetou o perfil farmacocinético do tegafur.

## Distribuição

O oteracilo, o gimeracilo, o 5-FU e o tegafur ligaram-se 8,4%, 32,2%, 18,4% e 52,3% às proteínas, respectivamente. A ligação às proteínas no soro humano não foi dependente da concentração durante um intervalo de 0,1 a 1,0 µg/ml para o oteracilo, o gimeracilo e o 5-FU e 1,2 a 11,8 µg/ml para o tegafur.

Não existem dados clínicos sobre a distribuição de componentes radiomarcados de Teysuno. Apesar de não haver dados intravenosos disponíveis para Teysuno nos seres humanos, o volume de distribuição pode ser calculado de forma aproximada, com base no volume aparente de distribuição e dados de excreção urinária, como sendo 16 l/m<sup>2</sup>, 17 l/m<sup>2</sup> e 23 l/m<sup>2</sup> para o tegafur, o gimeracilo e o oteracilo, respectivamente.

## Biotransformação

A principal via metabólica para o tegafur é através da conversão em 5-FU via CYP2A6 no fígado, enquanto o gimeracilo foi estável no homogenato hepático humano (fração S9) com 3'-fosfato de adenosina 5'-fosfosulfato de sal de lítio (PAPS; um co-fator para a sulfotransferase) ou nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). Com base nos resultados dos estudos *in vitro*, uma parte do oteracilo não é enzimaticamente degradada em 5-azauracil (5-AZU) pelo suco gástrico e, depois, é convertida em ácido cianúrico (AC) no trato digestivo. O 5-AZU e o AC não inibem a atividade da enzima OPRT. Só uma pequena quantidade de oteracilo é metabolizada no fígado por causa da sua baixa permeabilidade.

Uma avaliação *in vitro* com microssomas hepáticos humanos indicou que quer o tegafur, o gimeracilo ou o oteracilo não revelaram quaisquer efeitos inibidores relevantes nas atividades enzimáticas das isoformas do citocromo P450 testadas (isto é, CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4).

A avaliação *in vitro* usando culturas primárias de hepatócitos humanos indicou que o tegafur (0,7-70 µM), o gimeracilo (0,2-25 µM) e o oteracilo (0,04-4 µM) têm pouco ou nenhum efeito indutor nas atividades metabólicas de CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4/5.

Utilizando concentrações plasmáticas de uracilo para avaliar a atividade da DPD nos estudos clínicos, não foram observadas alterações acentuadas nas concentrações plasmáticas de uracilo após a administração de uma dose única de 800 mg de tegafur ao passo que as concentrações plasmáticas de uracilo aumentaram acentuadamente após a administração de uma dose única de 50 mg de Teysuno (refletindo a inibição da DPD pelo gimeracilo). Após a administração de doses únicas (50 mg) e doses múltiplas (30 mg/m<sup>2</sup> duas vezes por dia) de Teysuno no ser humano, foram observadas concentrações máximas de uracilo, refletindo a inibição da DPD, aproximadamente 4 horas após adose. Foi observada uma inibição semelhante após a administração de doses únicas e múltiplas. As concentrações plasmáticas de uracilo regressaram ao ponto de base aproximadamente 48 horas depois da administração, o que indica a reversibilidade da inibição da DPD pelo gimeracilo.

## Eliminação

No ser humano, a semi-vida aparente de eliminação terminal ( $T_{1/2}$ ) do 5-FU, observada depois da administração de Teysuno (contendo tegafur, um pró-fármaco do 5-FU), foi mais longa (aproximadamente 1,6 – 1,9 horas) do que a anteriormente notificada após administração intravenosa do 5-FU (10 a 20 minutos). Depois de uma dose única de Teysuno, os valores  $T_{1/2}$  variaram entre 6,7 e 11,3 horas para o tegafur, entre 3,1 e 4,1 horas para o gimeracilo e entre 1,8 a 9,5 horas para o oteracilo.

Depois de uma dose única de Teysuno, aproximadamente 3,8% a 4,2% do tegafur administrado, 65% a 72% do gimeracilo administrado e 3,5% a 3,9% do oteracilo administrado foram excretados inalterados na urina. Entre os metabolitos, 9,5% a 9,7% do tegafur administrado foi excretado na urina como 5-FU e aproximadamente 70% a 77% como FBAL, respondendo por aproximadamente 83% a 91% da dose de Teysuno administrada (total de tegafur + 5-FU + FBAL). Não houve efeito do



gimeracilo na depuração renal do tegafur, FBAL e 5-F após a administração de Teysuno, comparativamente à depuração após a administração só do tegafur.

#### Linearidade / não-linearidade

Num estudo japonês de Fase I que utilizou 5 grupos posológicos com doses que variavam entre 25 e 200 mg/corpo, houve um aumento proporcional à dose na exposição para o tegafur, o gimeracilo e o oteracilo. No entanto, o aumento na exposição ao 5-FU teve tendência para ser maior do que proporcional à dose de tegafur crescente.

#### Farmacocinética nas populações especiais

Uma análise FC populacional dos componentes e metabolitos de Teysuno avaliou a influência de diversos fatores, incluindo sexo, idade, alimentação, raça (caucasiana *versus* asiática), função renal e hepática em 315 doentes. A função renal, como refletida pela depuração da creatinina, foi o principal fator que influenciou a exposição ao gimeracilo e ao 5-FU. Enquanto a função renal diminuiu, houve um aumento na exposição ao 5-FU no estado estacionário. Esta análise também demonstrou que a tendência nas alterações na farmacocinética de Teysuno, observadas com o aumento da idade, estava relacionada às alterações na função renal como medida pela depuração da creatinina.

#### Insuficiência renal

Num estudo de Fase I com Teysuno em monoterapia que investigou a farmacocinética dos componentes e metabolitos nos doentes com função renal normal e insuficiente, os doentes com uma insuficiência renal ligeira (DC 51 a 80 ml/minuto) que receberam a mesma dose da monoterapia de 30 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia (a dose máxima tolerada para monoterapia) que os doentes com uma função renal normal (DC >80 ml/minuto) registaram um aumento na AUC<sub>0-inf</sub> média do 5-FU, relativamente aos doentes com a função normal. Os doentes com uma insuficiência renal moderada (DC 30 a 50 ml/minuto), que receberam uma dose reduzida de 20 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, não revelaram qualquer aumento significativo na AUC<sub>0-inf</sub> média do 5-FU relativamente ao grupo com a função renal normal. O aumento na exposição ao 5-FU nos doentes com uma insuficiência renal ligeira deste estudo, juntamente com os resultados da simulação na análise farmacocinética populacional, sugere que a dose de Teysuno de 25 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, em doentes com uma insuficiência renal ligeira pode atingir concentrações plasmáticas de 5-FU similares às obtidas em doentes com função renal normal que estejam a receber 30 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia em monoterapia, e também os doentes com uma insuficiência renal moderada a receber 20 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia.

Após a administração de uma dose reduzida de 20 mg/m<sup>2</sup> de Teysuno, uma vez por dia, no grupo de insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml / min), os valores para 5-FU na dose única da AUC<sub>0-inf</sub> e nas doses múltiplas da AUC<sub>0-τ</sub> foram de aproximadamente 2 vezes superiores no grupo da insuficiência renal grave comparativamente aos observados no grupo com função renal normal a serem tratados com 30 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia. Assim, seria de esperar que a exposição diária ao 5-FU fosse comparável nestes grupos, uma vez que a exposição diária em doentes do grupo da insuficiência renal grave é baseada na administração de Teysuno uma vez por dia, enquanto que a exposição diária ao 5-FU nos doentes com função renal normal é baseada na administração de Teysuno duas vezes por dia. No entanto, é de notar que a exposição ao 5-FU pode ser variável e inesperadamente maior em doentes com insuficiência renal grave, devido ao impacto das flutuações da função renal nestes doentes.

#### Afeção hepática

Não existem diferenças significativas nas AUCs do 5-FU, do tegafur, do gimeracilo ou do oteracilo, depois da administração de 30 mg/m<sup>2</sup>, como dose única ou múltipla de Teysuno, duas vezes por dia nos doentes com afeção hepática ligeira, moderada ou grave, comparativamente aos doentes com uma função hepática normal. Depois da administração de uma dose única, houve uma diminuição estatisticamente significativa na C<sub>max</sub> do 5-FU e do gimeracilo, no grupo da afeção hepática grave, relativamente à do grupo com a função normal, mas esta diferença não foi observada após a

administração de doses múltiplas.

### Diferenças étnicas

Um estudo de Fase I investigou a farmacocinética da monoterapia com Teysuno em doentes asiáticos (chineses/malaios) e caucasianos (EUA). Consistente com a atividade mais baixa da CYP2A6 nos doentes asiáticos, a AUC<sub>0-12</sub> do tegafur foi mais elevada e o T<sub>1/2</sub> foi mais longo no grupo asiático, comparativamente ao grupo caucasiano. Os valores da AUC<sub>0-12</sub> do gimeracilo e do uracilo foram comparáveis entre os dois grupos, sugerindo que essa inibição da DPD foi similar nos grupos asiático e caucasiano. A exposição ao 5-FU não foi estatística e significativamente diferente entre os dois grupos. A AUC<sub>0-12</sub> do oteracilo no grupo asiático foi aproximadamente metade da do grupo caucasiano. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa devido à sua vasta variabilidade individual.

Estudos realizados com doentes japoneses sugeriram um efeito do polimorfismo de CYP2A6\*4 na farmacocinética de Teysuno. Apesar de as variantes de CYP2A6 estarem associadas à variabilidade farmacocinética de tegafur, a AUC do gimeracilo, que é afetada pela função renal, é o determinante principal na variabilidade farmacocinética de 5-FU. No estudo de Fase III (FLAGS), a AUC do tegafur foi significativamente mais alta nos doentes com alelos de CYP2A6\*4. No entanto, não foi encontrada qualquer diferença significativa na AUC do 5-FU e na incidência de reações adversas. Por conseguinte, as diferenças do polimorfismo de CYP2A6 entre populações asiáticas e ocidentais não parecem ser o determinante principal para as diferenças no MTD entre populações. No entanto, os dados limitados disponíveis sobre o genótipo de CYP2A6\*4/\*4 nos doentes japoneses tratados com Teysuno sugerem níveis de 5-FU significativamente reduzidos nesta subpopulação. Não foi possível fornecer qualquer conselho posológico para esta população. Este alelo de CYP2A6\*4 é pouco frequente na população caucasiana.

### População pediátrica

Não foram realizados estudos de farmacocinética com Teysuno em doentes pediátricos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Estudos de toxicidade de dose repetida, realizados em ratos, cães e macacos, revelaram alterações associadas tipicamente à administração de um medicamento anticancerígeno, induzindo efeitos citotóxicos nas populações de células de divisão rápida, como anemia, diminuição da função do sistema digestivo e imunológico, interrupção da espermatogénese e atrofia dos órgãos reprodutores masculinos e femininos.

O tratamento com Teysuno produziu diversos efeitos cutâneos no rato (ceratose da pata e cauda) e no cão (crostas e erosões cutâneas). Além disso, observou-se hiperpigmentação na pele e olhos e opacidade da córnea nos cães e cataratas nos ratos após administração de doses repetidas. Estas alterações foram reversíveis.

Teysuno não parece afetar a fertilidade masculina ou feminina no rato; no entanto, a administração em qualquer altura, depois da concepção, resultou numa variedade de anomalias fetais a nível externo, visceral e esquelético no rato e no coelho. Por conseguinte, existe um risco elevado de toxicidade de desenvolvimento nas doses clínicas, devido principalmente ao tegafur (5-FU) e ao oteracilo numa menor extensão.

Teysuno não foi carcinogénico no rato ou no ratinho. Teysuno não foi considerado mutagénico, quando testado no ensaio Ames *in vitro*. Teysuno foi clastogénico *in vitro* usando as células pulmonares do hamster chinês e foi fracamente clastogénico *in vivo* na medula óssea do ratinho.

## **6. INFORMAÇÕES TERAPÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio

#### Invólucro da cápsula

Gelatina  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Dióxido de titânio (E171)  
Lauril sulfato de sódio  
Talco

#### Corante

Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Carmim indigo (E132)  
Cera de carnaúba  
Shellac branqueada  
Monoleato de glicerilo

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters opacos de PCTFE/PVC/Al contendo cada um 14 cápsulas. Cada embalagem contém 42 cápsulas, 84 cápsulas ou 126 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Deve lavar-se as mãos depois do manuseamento das cápsulas.

Os produtos medicinais não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nordic Group B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp  
Países Baixos

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de março de 2011

Data da última renovação: 19 de novembro 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 20 mg de tegafur, 5,8 mg de gimeracilo e 15,8 mg de oteracilo (como monopotássio).

Excipiente com efeito identificado

Cada cápsula contém 93,6 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

A cápsula tem um corpo branco opaco e um revestimento branco com a impressão "TC442" a cinzento.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Teysuno é indicado em adultos:

- para o tratamento de cancro gástrico em estado avançado quando administrado em associação com a cisplatina (ver secção 5.1).
- como monoterapia ou em associação com oxaliplatino ou irinotecano, com ou sem bevacizumab, para o tratamento de doentes com cancro colorretal metastático nos quais não seja possível continuar o tratamento com outra fluoropirimidina devido a síndrome mão-pé ou toxicidade cardiovascular desenvolvida em contexto adjuvante ou metastático.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Teysuno só deve ser prescrito por um médico qualificado e com experiência no tratamento de doentes de cancro com medicamentos antineoplásicos.

Os doentes devem receber prescrições de medicamentos antieméticos e antidiarreicos em regime ambulatório.

A área de superfície corporal (ASC) do doente tem de ser recalculada e a dose de Teysuno ajustada adequadamente se o peso do doente aumentar ou diminuir em  $\geq 10\%$  do valor usado no cálculo anterior da ASC e a alteração não estiver claramente relacionada com a retenção de líquidos.

#### Posologia

*Cancro gástrico em estado avançado quando administrado em associação com a cisplatina*

A dose padrão recomendada de Teysuno, quando administrada em associação com a cisplatina, é 25 mg/m<sup>2</sup> (expressa como teor em tegafur), duas vezes por dia, com tomas de manhã e à noite, durante 21 dias consecutivos, seguidos por um período de descanso de 7 dias (1 ciclo de tratamento). Este ciclo de tratamento é repetido de 4 em 4 semanas.

As doses padrão e reduzida de Teysuno e cisplatina e os cálculos elaborados de acordo com a área de superfície corporal (ASC) para as doses de Teysuno administradas em associação com a cisplatina são apresentados na Tabela 1 e na Tabela 2, respetivamente.

A dose recomendada de cisplatina com este regime é de 75 mg/m<sup>2</sup> por perfusão intravenosa, administrada uma vez de 4 em 4 semanas. A cisplatina deve ser descontinuada após 6 ciclos sem a retirada de Teysuno. Se a cisplatina for descontinuada antes dos 6 ciclos, o tratamento só com Teysuno pode ser retomado quando estiverem cumpridos os critérios de reinício.

Os doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina devem ser vigiados atentamente e sujeitos frequentemente a análises laboratoriais com a inclusão de certos parâmetros como hematologia, função hepática, função renal e eletrólitos séricos. O tratamento deve ser descontinuado se for observada doença progressiva ou toxicidade intolerável.

Consulte o resumo das características do medicamento (RCM) da cisplatina para a hiperhidratação antes do tratamento.

#### Doses de Teysuno em cancro gástrico em estado avançado

Tabela 1: Dose padrão e reduções de dose permitidas para Teysuno e/ou para a cisplatina em cancro gástrico em estado avançado

| Medicamento | Dose padrão (mg/m <sup>2</sup> ) |   | 1.ª Redução de dose (mg/m <sup>2</sup> ) |   | 2.ª Redução de dose (mg/m <sup>2</sup> ) |
|-------------|----------------------------------|---|--|---|--|
| Teysuno     | 25 <sup>a</sup>                  | → | 20 <sup>a</sup>                          | → | 15 <sup>a</sup>                          |
| e/ou        |                                  |   |  |   |  |
| Cisplatina  | 75                               | → | 60                                       | → | 45                                       |

<sup>a</sup> Expresso como teor em tegafur.

#### Cálculos da dose de Teysuno em cancro gástrico em estado avançado

Tabela 2: Cálculos da dose padrão e reduzida em cancro gástrico em estado avançado por área de superfície corporal (m<sup>2</sup>)

| Dose de Teysuno   | Cada dose em mg (cada dosagem) <sup>a</sup> | Dose diária total em mg <sup>a</sup> | Número de cápsulas para cada dose (2 doses/dia) |  |
|---|---|--------------------------------------|---|--|
|   |   |                                      | Cápsula de 15 mg <sup>a</sup> (castanha/branca) | Cápsula de 20 mg <sup>a</sup> (branca) |
| <b>Dose padrão<sup>a</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>                   |   |                                      |   |  |
| ASC ≥ 2,30 m <sup>2</sup>   | 60  | 120                                  | 0   | 3                                      |
| ASC = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>                                      | 55  | 110                                  | 1   | 2                                      |
| ASC = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>                                      | 50  | 100                                  | 2   | 1                                      |
| ASC = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>                                      | 45  | 90                                   | 3   | 0                                      |
| ASC = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>                                      | 40  | 80                                   | 0   | 2                                      |
| ASC = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>                                      | 35  | 70                                   | 1   | 1                                      |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>   | 30  | 60                                   | 2   | 0                                      |
| <b>Primeira redução de dose<sup>a</sup>: para 20 mg/m<sup>2</sup></b> |   |                                      |   |  |
| ASC ≥ 2,13 m <sup>2</sup>   | 45  | 90                                   | 3   | 0                                      |
| ASC = 1,88 - 2,12 m <sup>2</sup>                                      | 40  | 80                                   | 0   | 2                                      |
| ASC = 1,63 - 1,87 m <sup>2</sup>                                      | 35  | 70                                   | 1   | 1                                      |
| ASC = 1,30 - 1,62 m <sup>2</sup>                                      | 30  | 60                                   | 2   | 0                                      |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>   | 20  | 40                                   | 0   | 1                                      |
| <b>Segunda redução de dose<sup>a</sup>: para 15 mg/m<sup>2</sup></b>  |   |                                      |   |  |
| ASC ≥ 2,17 m <sup>2</sup>   | 35  | 70                                   | 1   | 1                                      |
| ASC = 1,67 - 2,16 m <sup>2</sup>                                      | 30  | 60                                   | 2   | 0                                      |
| ASC = 1,30 - 1,66 m <sup>2</sup>                                      | 20  | 40                                   | 0   | 1                                      |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>   | 15  | 30                                   | 1   | 0                                      |

Calcular a ASC para 2 casas decimais.  
<sup>a</sup> Expresso como teor em tegafur.

*Cancro colorretal metastático, como monoterapia ou em associação com oxaliplatino ou irinotecano, com ou sem bevacizumab, para doentes nos quais não seja possível continuar o tratamento com outra fluoropirimidina devido a síndrome mão-pé (SMP) ou cardiotoxicidade*

A dose proposta em mCRC para monoterapia é de 30 mg/m<sup>2</sup> b.i.d. nos dias 1-14 com uma pausa de uma semana (± bevacizumab 7,5 mg/kg no dia 1). Para terapia em associação (com oxaliplatino ou irinotecano), recomendam-se 25 mg/m<sup>2</sup> b.i.d. nos d1-14 seguindo-se uma pausa de uma semana.

Doses de Teysuno em cancro colorretal metastático

Tabela 3a: Dose padrão e reduções de dose permitidas para monoterapia de Teysuno em cancro colorretal metastático

| Medicamento                                 | Dose padrão (mg/m <sup>2</sup> ) |   | 1. <sup>a</sup> Redução de dose (mg/m <sup>2</sup> ) |   | 2. <sup>a</sup> Redução de dose (mg/m <sup>2</sup> ) |
|---|----------------------------------|---|--|---|--|
| Teysuno                                     | 30 <sup>a</sup>                  | → | 25 <sup>a</sup>                                      | → | 20 <sup>a</sup>                                      |
| <sup>a</sup> Expresso como teor em tegafur. |                                  |   |  |   |  |

Tabela 3b: Dose padrão e reduções de dose permitidas para terapia em associação de Teysuno em cancro colorretal metastático

| Medicamento   | Dose padrão (mg/m <sup>2</sup> ) |   | 1. <sup>a</sup> Redução de dose (mg/m <sup>2</sup> ) |
|---|----------------------------------|---|--|
| Teysuno   | 25 <sup>a</sup>                  | → | 20 <sup>a,c</sup>                                    |
| e/ou  |                                  |   |  |
| Oxaliplatino <sup>b,c,d</sup>   | 130                              | → | 100 <sup>e</sup>                                     |
| Irinotecano <sup>c,d</sup>  | 150-225 <sup>f</sup>             | → | g  |
| <sup>a</sup> Expresso como teor em tegafur.<br><sup>b</sup> Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72.<br><sup>c</sup> Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885.<br><sup>d</sup> Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscripto submetido em 2021</i> .<br><sup>e</sup> Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388.<br><sup>f</sup> Embora não se conheça a melhor dose de irinotecano e seja utilizado em associação com Teysuno em intervalos entre 150-225 mg/m <sup>2</sup> , a experiência mais relevante provém da dosagem de irinotecano de 180-200 mg/m <sup>2</sup><br><sup>g</sup> Não é possível fazer nenhuma recomendação e a redução de dose dependerá da dose inicial |                                  |   |  |

Cálculos da dose de Teysuno em cancro colorretal metastático

Tabela 4: Cálculos da dose padrão e reduzida por área de superfície corporal (m<sup>2</sup>) em cancro colorretal metastático

| Dose de Teysuno | Cada dose em mg (cada dosagem) <sup>a</sup> | Dose diária total em mg <sup>a</sup> | Número de cápsulas para cada dose (2 doses/dia) |
|-----------------|---|--------------------------------------|---|
|-----------------|---|--------------------------------------|---|



| <b>Dose padrão<sup>a</sup>: 30 mg/m<sup>2</sup></b>  |    |     | <b>Cápsula de 15 mg<sup>a</sup> (castanha/branca)</b> | <b>Cápsula de 20 mg<sup>a</sup> (branca)</b> |
|--|----|-----|---|--|
| ASC ≥ 2,30 m <sup>2</sup>  | 70 | 140 | 2   | 2  |
| ASC = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>   | 65 | 130 | 3   | 1  |
| ASC = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>   | 60 | 120 | 0   | 3  |
| ASC = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>   | 55 | 110 | 1   | 2  |
| ASC = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>   | 50 | 100 | 2   | 1  |
| ASC = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>   | 40 | 80  | 0   | 2  |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>  | 35 | 70  | 1   | 1  |
| <b>Primeira redução de dose<sup>a</sup>: para 25 mg/m<sup>2</sup>#</b>   |    |     |   |  |
| ASC ≥ 2,30 m <sup>2</sup>  | 60 | 120 | 0   | 3  |
| ASC = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>   | 55 | 110 | 1   | 2  |
| ASC = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>   | 50 | 100 | 2   | 1  |
| ASC = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>   | 45 | 90  | 3   | 0  |
| ASC = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>   | 40 | 80  | 0   | 2  |
| ASC = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>   | 35 | 70  | 1   | 1  |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>  | 30 | 60  | 2   | 0  |
| <b>Segunda redução de dose<sup>a</sup>: para 20 mg/m<sup>2</sup></b>   |    |     |   |  |
| ASC ≥ 2,13 m <sup>2</sup>  | 45 | 90  | 3   | 0  |
| ASC = 1,88 - 2,12 m <sup>2</sup>   | 40 | 80  | 0   | 2  |
| ASC = 1,63 - 1,87 m <sup>2</sup>   | 35 | 70  | 1   | 1  |
| ASC = 1,30 - 1,62 m <sup>2</sup>   | 30 | 60  | 2   | 0  |
| ASC ≤ 1,29 m <sup>2</sup>  | 20 | 40  | 0   | 1  |
| Calcular a ASC para 2 casas decimais.<br><sup>a</sup> Expresso como teor em tegafur.<br>Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93<br># 25 mg/m <sup>2</sup> é a dose padrão em caso de terapia em associação com oxaliplatino ou irinotecano |    |     |   |  |

### Ajustes durante o tratamento

#### *Geral*

A toxicidade causada pela administração de Teysuno deve ser tratada com uma terapêutica sintomática e/ou com a interrupção do tratamento ou redução da dose. Os doentes que tomem Teysuno devem ser informados dos riscos e instruídos para contactar imediatamente o médico, caso ocorra uma toxicidade moderada ou grave.

As doses omitidas devida a toxicidade não são substituídas; e, se um doente vomitar depois da toma de uma dose, essa dose não deve ser substituída.

Depois de a dose de Teysuno tiver sido reduzida, não deve voltar a ser aumentada.

#### *Crítérios de modificação da dose de Teysuno*

As modificações de dose devido a toxicidade devem ser feitas de acordo com as Tabelas 1, 3, 5, 6 e 7. Pode aplicar-se um máximo de duas reduções consecutivas de dose para cada medicamento, como descrito na Tabela 1 para cancro gástrico em estado avançado e na Tabela 3 para cancro colorretal metastático, em caso de toxicidade. Cada redução de dose resulta em aproximadamente 20- 25% de redução de dose.

Em caso de cancro gástrico em estado avançado, consulte a Tabela 2 para dados sobre o número de cápsulas Teysuno a administrar em cada nível de dose.

Em caso de cancro colorretal metastático, consulte a Tabela 4 para dados sobre o número de cápsulas Teysuno a administrar em cada nível de dose. Para critérios mínimos para o reinício do tratamento com Teysuno, consulte a Tabela 8.

As modificações de dose de Teysuno devido a toxicidade, quando utilizado em associação com a cisplatina, podem ser feitas de duas maneiras.

Durante um ciclo de tratamento de 4 semanas

Teysuno só deve ser administrado nos Dias 1 a 21 de cada ciclo, isto é, o tratamento não deve ser administrado nos Dias 22 a 28 de um ciclo. Os dias de tratamento perdidos num ciclo, quando o fármaco tiver sido suspenso devido a toxicidade, não devem ser substituídos.

Durante um ciclo de tratamento, o ajuste de dose deve ser feito para cada medicamento individual que seja considerado como responsável pela toxicidade, se tal distinção puder ser feita. Se ambos os medicamentos foram considerados como causadores da toxicidade ou se não for possível distingui-los, deve proceder-se à redução da dose para ambos, de acordo com o plano de redução de dose recomendado.

No início dos ciclos de tratamento subsequentes

Se for indicado um adiamento do tratamento quer para o Teysuno, quer para a cisplatina, a administração dos dois medicamentos deve ser retardada até os requisitos para o reinício de ambos estiverem satisfeitos, exceto se um dos medicamentos tiver sido descontinuado de forma permanente.

*Modificações da dose para Teysuno devido a reações adversas em geral, à exceção de toxicidades hematológicas e renais.*

Tabela 5: Plano de redução de dose de Teysuno devido a toxicidades gerais relacionadas com o tratamento, à exceção de toxicidades hematológicas e renais.

| <b>Graus de toxicidade<sup>a</sup></b>   | <b>A dose de Teysuno muda durante um ciclo de tratamento de 21 dias</b> | <b>Ajuste da dose de Teysuno para a próxima dose / próximo ciclo</b> |
|--|---|--|
| <b>Grau 1</b>  |   |  |
| Qualquer ocorrência  | Manter o tratamento no mesmo nível de dose                              | Nenhum   |
| <b>Grau 2<sup>b,c</sup></b>  |   |  |
| Qualquer ocorrência  | Suspender o tratamento até Grau 0 ou 1                                  | Nenhum   |
| <b>Grau 3 ou superior<sup>c</sup></b>  |   |  |
| Primeira ocorrência  | Suspender o tratamento até Grau 0 ou 1                                  | Reduzir 1 nível de dose desde o nível anterior                       |
| Segunda ocorrência   | Suspender o tratamento até Grau 0 ou 1                                  | Reduzir 1 nível de dose desde o nível anterior                       |
| Terceira ocorrência  | Descontinuar tratamento   | Descontinuar tratamento  |
| <sup>a</sup> De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCEA) do Programa de Avaliação do Tratamento do Cancro, Instituto Nacional do Cancro dos EUA, versão 3.0.<br><sup>b</sup> Para náuseas e/ou vômitos de Grau 2, deve ser definida uma terapêutica antiemética antes da suspensão de Teysuno.<br><sup>c</sup> De acordo com o médico responsável pelo tratamento, os doentes podem continuar o tratamento sem redução ou interrupção no caso de reações adversas (independentemente do grau) consideradas improváveis de se tornarem graves ou de porem a vida em risco (como por exemplo, alopecia, alterações da função sexual e pele seca). |   |  |

*Modificações da dose devido a toxicidades renais*

A depuração da creatinina (DC) deve ser determinada para cada ciclo antes do início do tratamento no Dia 1.

Tabela 6: Modificação da dose de Teysuno e cisplatina, de acordo com os valores da depuração da creatinina no início de um ciclo de tratamento

| Depuração da creatinina    | Modificação da dose de Teysuno no início do ciclo de tratamento  | Modificação da dose de cisplatina no início do ciclo de tratamento  |
|----------------------------|--|---|
| ≥50 ml/minuto              | Sem modificação de dose  | Sem modificação de dose   |
| 30 a 49 ml/minuto          | Iniciar o tratamento num nível de dose reduzida  | Iniciar o tratamento com cisplatina numa redução de dose de 50% em relação ao ciclo anterior  |
| <30 ml/minuto <sup>a</sup> | Suspender o tratamento até os critérios de reinício (≥30 ml/minuto) serem cumpridos e depois iniciar o tratamento num nível de dose reduzida | Suspender o tratamento com cisplatina até os critérios de reinício (≥30 ml/minuto) serem cumpridos e depois iniciar o tratamento numa redução de dose de 50% em relação ao ciclo anterior |

<sup>a</sup> Não se recomenda o tratamento de doentes com a DC<30ml/min a não ser que os benefícios obtidos com o tratamento com Teysuno superem claramente os riscos. Ver, para informação, “*Modificações da dose para populações especiais/insuficiência renal*”.

#### Modificações da dose devido a toxicidades hematológicas

Tabela 7: Toxicidades hematológicas devido às quais o tratamento com Teysuno deve ser suspenso

| Unidades | Neutrófilos               | Plaquetas                | Hemoglobina | Modificação de dose de Teysuno   |
|----------|---------------------------|--------------------------|-------------|--|
| UI       | <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l | <25 x 10 <sup>9</sup> /l | 4,0 mmol/l  | Suspender o tratamento até os critérios de reinício serem cumpridos (ver Tabela 8) e depois iniciar o tratamento num nível de dose reduzida. |

#### Critérios de reinício do tratamento com Teysuno

Tabela 8: Critérios mínimos para reinício do tratamento com Teysuno, após a sua suspensão devido a uma toxicidade

| Não hematológicos   | Hematológicos                                    |
|---|--|
| Ponto de base ou Grau 1   | Contagem das plaquetas ≥100 x 10 <sup>9</sup> /l |
| Depuração da creatinina calculada ≥30 ml/minuto <sup>a</sup>  | Neutrófilos ≥1,5 x 10 <sup>9</sup> /l            |
|   | Hemoglobina ≥6,2 mmol/l                          |
| A DC deve ser calculada no início de cada ciclo antes de começar o tratamento com Teysuno no Dia 1. |  |

<sup>a</sup> Não se recomenda o tratamento de doentes com a DC<30ml/min a não ser que os benefícios obtidos com o tratamento com Teysuno superem claramente os riscos. Ver, para informação, “*Modificações da dose para populações especiais/insuficiência renal*”.

#### Modificações da dose para populações especiais

##### Insuficiência renal

- Insuficiência renal ligeira (DC 51 a 80 ml/minuto)

Não é recomendado qualquer ajuste da dose padrão nos doentes com uma insuficiência renal ligeira (ver secção 5.2).

- Insuficiência renal moderada (DC 30 a 50 ml/minuto)

A dose padrão recomendada em doentes com uma insuficiência renal moderada é 20 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia (expresso como teor em tegafur) (ver secções 4.8 e 5.2).

- Insuficiência renal grave (DC inferior a 30 ml/minuto)

Embora nos doentes com insuficiência renal grave seja esperada uma semelhante exposição diária ao 5-FU com uma dose de 20 mg/m<sup>2</sup>, uma vez por dia, comparativamente aos 30 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, em doentes com função renal normal (ver secção 5.2), não se recomenda a administração de Teysuno devido à possibilidade de uma incidência mais elevada de efeitos adversos no sangue e no sistema linfático, a não ser que os benefícios superem claramente os riscos (ver secções 4.4 e 4.8).

Não existem dados disponíveis relativamente à administração de Teysuno em doentes com doença renal de fase terminal em hemodiálise (ver secção 4.3).

### *Idosos*

Em ambas as indicações, não é recomendado qualquer ajuste da dose padrão nos doentes com  $\geq 70$  anos (ver secção 4.8).

Para os doentes idosos mais vulneráveis, em caso de cancro colorretal metastático e se não for possível continuar o tratamento com outra fluoropirimidina devido a síndrome mão-pé ou cardiotoxicidade, a dose recomendada é de 20 mg/m<sup>2</sup> (expresso como teor em tegafur) duas vezes por dia, de manhã e à noite, durante 14 dias consecutivos, seguindo-se 7 dias de descanso, em associação com uma dose reduzida de oxaliplatino (100 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 de um ciclo de 3 semanas).

### *Afeção hepática*

Não é recomendado qualquer ajuste da dose padrão em ambas as indicações nos doentes com afeção hepática (ver secção 5.2).

### *Raça*

Não é recomendado qualquer ajuste da dose padrão em ambas as indicações para doentes de raça asiática (ver secção 5.2).

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Teysuno em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Por conseguinte, Teysuno não deve ser administrado a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### Modo de administração

As cápsulas devem ser ingeridas com água, pelo menos 1 hora antes ou 1 hora depois da refeição (ver secção 5.2).

## **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade a qualquer uma das substâncias ativas (tegafur, gimeracilo e oteracilo) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- História de reações graves e inesperadas à terapêutica com fluoropirimidina.
- Deficiência completa conhecida de dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (ver secção 4.4).

- Gravidez e amamentação.
- Grave supressão da medula óssea (leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia grave; ver secção 4.2 Tabela 7).
- Doentes com doença renal de fase terminal em hemodiálise
- Administração concomitante de outras fluoropirimidinas com Teysuno.
- Tratamento recente ou concomitante com brivudina (ver secção 4.4 e 4.5 para advertências e precauções especiais de utilização e interações medicamentosas).
- Contra-indicações à cisplatina, oxaliplatino, irinotecano e bevacizumab; consulte os RCM correspondentes.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

As toxicidades limitantes da dose incluem diarreia e desidratação. A maioria das reações adversas é reversível e pode ser tratada com uma terapêutica sintomática, interrupções e reduções de dose.

##### Supressão da medula óssea

Foi notificada supressão da medula óssea relacionada com o tratamento, incluindo neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia e pancitopenia, entre os doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina. Os doentes com uma baixa contagem de glóbulos brancos devem ser monitorizados cuidadosamente por causa das infeções e do risco de outras complicações de neutropenia, e tratados como indicado pelo médico (como por exemplo, com antibióticos, fator de estimulação de colónias de granulócitos [G-CSF]). Os doentes com uma baixa contagem de plaquetas têm um risco acrescido de hemorragias e devem ser monitorizados cuidadosamente. A dose deve ser modificada como recomendado na secção 4.2.

##### Reativação da hepatite B

A administração do Teysuno em portadores do vírus da hepatite B, em doentes positivos para anticorpos HBc e negativos para antígeno HBc, ou doentes positivos para anticorpos HBs e negativos para antígeno HBs pode resultar na reativação da hepatite B.

Os doentes devem ser testados para infeção por HBV antes de iniciarem o tratamento com Teysuno. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da hepatite B antes do início do tratamento em doentes com serologia positiva para hepatite B (incluindo os que têm doença ativa) e para os doentes com resultado positivo para infeção por HBV durante o tratamento. Os portadores de HBV que necessitem de tratamento com Teysuno devem ser atentamente monitorizados procurando detetar-se sinais e sintomas de infeção ativa por HBV ao longo da terapia, recomendando-se monitorização durante o acompanhamento com análises da função hepática ou marcadores virais.

##### Diarreia

Os doentes com diarreia devem ser monitorizados cuidadosamente e tratados com soluções hidro-eletrolíticas, caso fiquem desidratados. O tratamento profilático da diarreia deve ser administrado como indicado. Deve ser iniciada uma terapêutica antidiarreica padrão (como por exemplo, loperamida) e a administração de soluções hidro-eletrolíticas assim que surgir a diarreia. Deve implementar-se a suspensão/o ajuste da dose com a ocorrência de diarreia de Grau 2 ou superior, se os sintomas persistirem apesar do tratamento adequado.

##### Desidratação

A desidratação e quaisquer distúrbios de eletrólitos associados devem ser evitados ou corrigidos assim que surgirem. Os doentes com anorexia, astenia, náuseas, vômitos, diarreia, estomatite e obstrução

gastrointestinal devem ser monitorizados cuidadosamente para detetar eventuais sinais de desidratação. A desidratação deve ser tratada de forma efetiva com rehidratação e outras medidas adequadas. Se ocorrer uma desidratação de Grau 2 (ou superior), o tratamento deve ser suspenso de imediato e a desidratação corrigida. O tratamento não deve ser reiniciado até a desidratação e as suas causas subjacentes estarem corrigidas ou controladas adequadamente. As modificações de dose devem ser aplicadas para as reações adversas repentinas, conforme necessário (ver secção 4.2).

### Toxicidade renal

O tratamento com Teysuno em associação com a cisplatina pode estar associado a um declínio transitório da taxa de filtração glomerular causada essencialmente por fatores pré-renais (como por exemplo, desidratação, desequilíbrio eletrolítico, etc) Foram notificadas reações adversas de Grau 3 ou superior, como aumento da creatinina no sangue, depuração da creatinina diminuída, nefropatia tóxica e falência renal aguda, em doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina (ver secção 4.8). Para detetar alterações precoces na função renal durante o tratamento, os parâmetros renais devem ser monitorizados cuidadosamente (como por exemplo, creatinina sérica, DC). Se for observada uma deterioração da taxa de filtração glomerular, a dose de Teysuno e/ou de cisplatina deve ser ajustada de acordo com a Tabela 6 e devem ser tomadas as medidas de apoio adequadas (ver secção 4.2).

A desidratação e a diarreia podem aumentar o risco de toxicidade renal da cisplatina. A hiperhidratação (diurese forçada) deve ser administrada de acordo com o RCM da cisplatina, para reduzir o risco de toxicidade renal associado à terapêutica com cisplatina.

O gimeracilo aumenta a exposição ao 5-fluorouracilo ao inibir a DPD, a principal enzima que metaboliza o 5-FU. O gimeracilo é depurado essencialmente pelos rins (ver secção 5.2); portanto, nos doentes com compromisso renal, a depuração renal do gimeracilo diminui e, por conseguinte, a exposição ao 5-FU aumenta. É de esperar que as toxicidades relacionadas com o tratamento aumentem à medida que aumenta a exposição ao 5-FU (ver secção 5.2).

### Insuficiência renal grave

Não se recomenda a administração de Teysuno a doentes com insuficiência renal grave devido à possibilidade de uma incidência mais elevada de efeitos adversos no sangue e no sistema linfático e à possibilidade de existência de uma exposição inesperadamente superior ao 5-FU, como resultado das flutuações da função renal nestes doentes, a não ser que os benefícios superem claramente os riscos (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

### Toxicidade ocular

Os distúrbios oculares relacionados com o tratamento mais frequentes entre os doentes de estudos realizados na Europa/Estados Unidos da América (UE/EUA), que foram tratados com Teysuno em associação com a cisplatina, foram distúrbios lacrimais (8,8%), incluindo aumento do lacrimejar, olho seco e dacriostenose adquirida (ver secção 4.8).

A maioria das reações oculares resolver-se-á ou melhorará com a suspensão do medicamento e o tratamento adequado (instilação de lágrimas artificiais, antibiótico em gotas para os olhos, implantação de tubos de vidro ou silicone nos pontos lacrimais ou canalículos e/ou o uso de óculos em vez de lentes de contacto). Deve ser feito um esforço para garantir a deteção precoce de reações oculares, incluindo uma consulta oftalmológica precoce no caso de qualquer sintoma ocular persistente ou redutor da visão, como o lacrimejo ou sintomas na córnea.

Consulte o RCM da cisplatina para saber quais os distúrbios oculares observados com a terapêutica com cisplatina.

### Anticoagulante derivado da cumarina

Os doentes submetidos a uma terapêutica oral com um anticoagulante derivado da cumarina têm de ter

a sua resposta anticoagulante (Relação Internacional Normalizada para o tempo de protrombina [RIN] ou tempo de protrombina [TP]) monitorizada cuidadosamente e a dose do anticoagulante tem de ser ajustada em conformidade (ver secção 4.5). A utilização de um anticoagulante derivado da cumarina nos ensaios clínicos esteve associada a uma RNI elevada e hemorragias gastrointestinais, tendência hemorrágica, hematúria e anemia em doentes sujeitos a terapêutica com Teysuno.

### Brivudina

A brivudina não deve ser administrada concomitantemente com Teysuno. Esta interação é potencialmente fatal. Deve ocorrer pelo menos um período de 4 semanas de espera entre o fim do tratamento com brivudina e o início de tratamento com Teysuno. O tratamento com brivudina pode ser iniciado 24 horas após a última dose de Teysuno (ver secção 4.3 e 4.5).

No caso de administração acidental de brivudina em doentes em tratamento com Teysuno, deverão ser tomadas medidas efetivas para reduzir a toxicidade do Teysuno. Deverá dirigir-se de imediato para o hospital. Todas as medidas deverão ser iniciadas para prevenir infeções sistémicas e desidratação.

### Indutores da DPD

Se for administrado concomitantemente um indutor da DPD com Teysuno, a exposição ao 5-FU pode não atingir o nível eficaz. No entanto, como não se conhecem atualmente indutores da DPD, não pode ser avaliada a interação entre um indutor da DPD e Teysuno.

### **Deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD):**

A atividade da DPD é limitante da taxa de catabolismo do 5-fluorouracilo (ver secção 5.2). Portanto, os doentes com deficiência de DPD apresentam um risco acrescido de toxicidade relacionada com as fluoropirimidinas, inclusive, por exemplo, estomatite, diarreia, inflamação das mucosas, neutropenia e neurotoxicidade.

A toxicidade relacionada com a deficiência de DPD acontece geralmente durante o primeiro ciclo de tratamento ou após o aumento da dose.

#### Deficiência completa de DPD

A deficiência completa de DPD é rara (0,01-0,5% dos caucasianos). Os doentes com deficiência completa de DPD correm risco elevado de toxicidade fatal ou potencialmente fatal e não podem ser tratados com Teysuno (ver secção 4.3).

#### Deficiência parcial de DPD

Estima-se que a deficiência parcial de DPD afete 3-9% da população caucasiana. Os doentes com deficiência parcial de DPD correm maior risco de toxicidade grave e potencialmente fatal. Deve ser considerada uma dose inicial reduzida para limitar esta toxicidade. A deficiência de DPD deve ser considerada como um parâmetro a ter em conta em conjunção com outras medidas de rotina para a redução da dose. A redução inicial da dose pode ter impacto na eficácia do tratamento. Na ausência de toxicidade grave, as doses subsequentes podem ser aumentadas com uma monitorização cuidadosa.

#### Análise à deficiência de DPD

Recomenda-se a fenotipagem e/ou genotipagem antes do início do tratamento com Teysuno, apesar das incertezas relativamente às melhores metodologias de análise pré-tratamento. Devem considerar-se as normas orientadoras clínicas aplicáveis.

Caso não tenha sido realizada anteriormente, recomenda-se a análise em doentes nos quais se considere uma mudança de outra fluoropirimidina para Teysuno devido a síndrome mão-pé ou toxicidade cardiovascular, para determinar se um fenótipo e/ou genótipo de DPD poderá ter contribuído para o desenvolvimento de toxicidade em outra fluoropirimidina.

### Caracterização genotípica da deficiência de DPD

A análise pré-tratamento das mutações raras do gene DPYD pode identificar doentes com deficiência de DPD.

As quatro variantes de DPYD c.1905+1G>A [também conhecida como DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3 podem causar a completa ausência ou a redução da atividade enzimática de DPD. Outras variantes raras podem também estar associadas a um risco acrescido de toxicidade grave ou potencialmente fatal.

Sabe-se que determinadas mutações homozigóticas e heterozigóticas compostas no locus genético do DPYD (por exemplo, combinações das quatro variantes com pelo menos um alelo de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) causam a completa ou quase completa ausência de atividade enzimática da DPD.

Os doentes com determinadas variantes heterozigóticas de DPYD (inclusive as variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) apresentam risco acrescido de toxicidade grave quando tratados com fluoropirimidinas.

A frequência do genótipo c.1905+1G>A heterozigótico no gene DPYD em doentes caucasianos é de cerca de 1%, 1,1% para a variante c.2846A>T, 2,6-6,3% para a variante c.1236G>A/HapB3 e 0,07 a 0,1% para a variante c.1679T>G.

Os dados da frequência das quatro variantes de DPYD noutras populações que não a caucasiana são limitados. Atualmente, considera-se que as quatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) estão praticamente ausentes em populações de origem africana (afro-americana) ou asiática.

### Caracterização fenotípica da deficiência de DPD

Para caracterização fenotípica da deficiência de DPD, recomenda-se a medição dos níveis sanguíneos pré-terapêuticos do substrato de DPD endógeno uracilo (U) no plasma.

As concentrações pré-terapêuticas elevadas de uracilo estão associadas a um risco acrescido de toxicidade. Apesar das incertezas em relação aos limiares de uracilo que definem as deficiências completa e parcial de DPD, um nível sanguíneo de uracilo  $\geq 16$  ng/ml e  $< 150$  ng/ml deve ser considerado indicativo de deficiência parcial de DPD e associado a um risco acrescido de toxicidade da fluoropirimidina. Um nível sanguíneo de uracilo  $\geq 150$  ng/ml deve ser considerado indicativo de deficiência completa de DPD e associado a um risco de toxicidade da fluoropirimidina potencialmente fatal ou fatal.

### Instabilidade de microssatélites (IMS)

Teysuno não foi estudado em doentes com cancro gástrico com IMS. A associação entre a sensibilidade ao 5-FU e a IMS nos doentes com cancro gástrico não é clara e a associação entre Teysuno e a IMS em caso de cancro gástrico é desconhecida.

### Intolerância/má absorção da glucose-galactose

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### Outras fluoropirimidinas orais

Não existem ensaios clínicos disponíveis que comparam Teysuno com outros compostos 5-FU orais. Por conseguinte, Teysuno não pode ser utilizado como substituto de outros medicamentos 5-FU orais.



## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação em doentes adultos ou pediátricos.

### Brivudina

Foi descrita a ocorrência de uma interação com significado clínico entre a brivudine e a fluoropirimidina (ex. Capecitabine, 5-Fluoracil, tegafur), resultante da inibição da dihidropirimidina desidrogenase pela brivudine. Esta interação, que conduz ao aumento da toxicidade da fluoropirimidina, é potencialmente fatal. Assim sendo a brivudine não deve ser administrada concomitantemente com Teysuno (ver seções 4.3 e 4.4). Deve ocorrer pelo menos um período de 4 semanas de espera entre o fim do tratamento com brivudina e o início de tratamento com Teysuno. O tratamento com brivudina pode ser iniciado 24 horas após a última dose de Teysuno.

### Outras fluoropirimidinas

A administração concomitante de outras fluoropirimidinas, como a capecitabina, o 5-FU, o tegafur ou a flucitosina, pode levar a toxicidades aditivas e é contra-indicada. Recomenda-se um período mínimo de descanso de 7 dias entre a administração de Teysuno e de outras fluoropirimidinas. O período de descanso descrito no RCM de outros medicamentos com fluoropirimidinas deve ser respeitado se Teysuno se destinar a ser administrado a seguir a outros medicamentos com fluoropirimidinas.

### Inibidores da CYP2A6

Como a CYP2A6 é a principal enzima responsável pela conversão do tegafur em 5-FU, deve ser evitada a administração concomitante de Teysuno com inibidores da CYP2A6 conhecidos. uma vez que a eficácia de Teysuno pode ser reduzida (ver secção 5.2).

### Folinato/ácido folínico

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de ácido folínico com Teysuno em associação com a cisplatina. No entanto, os metabolitos do folinato/ácido folínico formarão uma estrutura terciária com a timidilato sintase e o monofosfato de fluorodeoxiuridina (FdUMP), aumentando potencialmente a citotoxicidade do 5-FU. É aconselhado cuidado uma vez que o ácido folínico é conhecido por potenciar a atividade do 5-FU.

### Nitromidazóis, incluindo metronidazol e misonidazol

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de nitromidazóis com Teysuno em associação com a cisplatina. No entanto, os nitromidazóis podem reduzir a depuração do 5-FU e, por conseguinte, aumentar os níveis plasmáticos do 5-FU. É aconselhado cuidado uma vez que a administração concomitante pode aumentar a toxicidade de Teysuno.

### Metotrexato

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de metotrexato com Teysuno em associação com a cisplatina. No entanto, o metotrexato poliglutamato inibe a timidilato sintase e a dihidrofolato reductase, aumentando potencialmente a citotoxicidade do 5-FU. É aconselhado cuidado uma vez que a administração concomitante pode aumentar a toxicidade de Teysuno.

### Clozapina

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de clozapina com Teysuno em associação com a cisplatina. No entanto, devido a possíveis efeitos farmacodinâmicos aditivos (mielotoxicidade), é aconselhado cuidado uma vez que a administração concomitante pode aumentar o risco e gravidade de toxicidade hematológica de Teysuno.

### Cimetidina

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de cimetidina com Teysuno em associação com a cisplatina. No entanto, a administração concomitante pode reduzir a depuração e, por conseguinte, aumentar os níveis plasmáticos do 5-FU. É aconselhado cuidado uma vez que a administração concomitante pode aumentar a toxicidade de Teysuno.

### Anticoagulante derivado da cumarina

A atividade de um anticoagulante derivado da cumarina foi potenciada por Teysuno. É aconselhado cuidado uma vez que a administração concomitante de Teysuno com uma terapêutica anticoagulante com derivados da cumarina pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 4.4).

### Fenitoína

As fluoropirimidinas podem aumentar a concentração plasmática de fenitoína, quando administradas concomitantemente, causando toxicidade devido à fenitoína. É aconselhada a monitorização frequente dos níveis de fenitoína no sangue/plasma quando Teysuno e a fenitoína forem administrados concomitantemente. Se indicado, a dose de fenitoína deve ser ajustada de acordo com o RCM da fenitoína. Se ocorreu toxicidade devido à fenitoína, devem ser tomadas as medidas adequadas.

### Outras

Com base nos dados não clínicos, o alopurinol pode diminuir a atividade antitumorigénica, devido à supressão da fosforilação do 5-FU. Por conseguinte, a administração concomitante com Teysuno deve ser evitada.

### Alimentos

A administração de Teysuno à refeição reduziu a exposição ao oteracilo e ao gimeracilo, com um efeito mais pronunciado no oteracilo do que no gimeracilo (ver secção 5.2). Teysuno deve ser tomado com água pelo menos 1 hora antes ou 1 hora depois da refeição (ver secção 4.2).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar uma gravidez quando estiverem a ser tratadas com este medicamento.

Devem ser tomadas medidas contraceptivas para doentes de ambos os sexos durante e até 6 meses depois do fim do tratamento com Teysuno.

### Gravidez

Teysuno é contra-indicado na gravidez (ver secção 4.3). Existem alguns relatos de casos de anomalias fetais. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Tal como aconteceu com outras fluoropirimidinas, a administração de Teysuno causou embriofetotoxicidade e teratogenicidade nos animais (ver secção 5.3). Se a doente engravidar durante o tratamento com Teysuno, este deve ser descontinuado e o potencial risco para o feto deve ser explicado. Deve considerar-se a hipótese de aconselhamento genético.

### Amamentação

Teysuno é contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Desconhece-se se Teysuno ou os metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de Teysuno ou dos seus metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação tem de ser descontinuada durante o tratamento com Teysuno.

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de Teysuno em associação com a cisplatina na fertilidade humana. Estudos não clínicos demonstraram que Teysuno não parece afetar a fertilidade masculina ou feminina no rato (ver secção 5.3).

Consulte o RCM da cisplatina para saber quais os efeitos da cisplatina na fertilidade, gravidez e amamentação

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Teysuno tem uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que a fadiga, as tonturas, a visão enevoada e as náuseas são reações adversas frequentes de Teysuno em associação com a cisplatina.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Teysuno em associação com a cisplatina baseia-se essencialmente nos dados de estudos clínicos realizados com 593 doentes com cancro gástrico em estado avançado tratados com este regime. Além disso, existe experiência após a comercialização em mais de 866.000 doentes asiáticos (principalmente japoneses).

Entre os 593 doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina, as reações adversas graves mais frequentes (Grau 3 ou superior com frequência de 10%, pelo menos) foram neutropenia, anemia e fadiga.

#### Lista em tabela de reações adversas

As seguintes denominações são utilizadas para classificar as reações adversas por frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As frequências das reações adversas muito frequentes, frequentes e pouco frequentes são as de 593 doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina em ensaios clínicos. As frequências de reações adversas raras e muito raras com relevância clínica são calculadas a partir da vigilância após a comercialização de 866.000 doentes na Ásia (principalmente japoneses), que foram submetidos a uma terapêutica com Teysuno. Cada termo é apresentado apenas na sua categoria mais frequente apenas e dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 9: Reações adversas notificadas por gravidade decrescente em cada grupo de frequência.

| Classes De Sistemas De Órgãos <sup>a</sup>                                  | Muito frequentes                                 | Frequentes  | Pouco frequentes   | Raros/Muito raros                    |
|---|--|---|--|--------------------------------------|
| Infeções e infestações  |  |   | Sépsis neutropénica, choque séptico, sépsis, infeção, pneumonia, bacteremia, infeção do trato respiratório, infeção respiratória alta, pielonefrite aguda, infeção do trato urinário, faringite, choque séptico, nasofaringite, nasofaringite, rinite, infeção dentária, candidíase, herpes oral, herpes oral, infeção respiratória alta, faringite, rinite, bacteremia, candidíase, furúnculos, paroníquia, paroníquia, furúnculo | Reativação da hepatite B             |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polípos) |  |   | Hemorragia tumoral, dor do cancro  |                                      |
| Doenças do sangue e do sistema linfático                                    | Neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia | Neutropenia febril, linfopenia  | Pancitopenia, tempo de protrombina prolongado, Relação Internacional Normalizada aumentada, hipoprotrombinemia, tempo de protrombina encurtado, granulocitose, leucocitose, eosinofilia, linfocitose, redução da contagem de monócitos, aumento da contagem de monócitos, trombocitemia  | Coagulação intravascular disseminada |
| Doenças do sistema imunitário   |  |   | Hipersensibilidade   |                                      |
| Doenças endócrinas  |  |   | Hemorragia adrenal   |                                      |
| Doenças do metabolismo e da nutrição  | Anorexia   | Desidratação, hipocalemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, hipercalemia  | Hiperglicemia, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da lactato desidrogenase no sangue, hipofosfatameia, hipermagnesemia, gota, hipoproteinemia, hiperglobulinemia, hiperlipidemia, redução da ingestão oral   |                                      |
| Perturbações do foro psiquiátrico   |  | Insónia   | Estado confusional, inquietude, distúrbios de personalidade, alucinação, depressão, ansiedade, diminuição da libido, inibição sexual   |                                      |
| Doenças do sistema nervoso  | Neuropatia periférica                            | Tonturas, cefaleia, disgeusia   | Acidente vascular cerebral, enfarte cerebral, distúrbio vascular-cerebral, convulsão, ataque isquémico, síncope, hemiparesia, afasia, ataxia, encefalopatia metabólica, perda de consciência, neurite acústica, enfraquecimento da memória, distúrbios no equilíbrio, sonolência, tremores, ageusia, parosmia, sensação de ardor, formigueiro  | Leucoencefalopatia, anosmia          |
| Afeções oculares  |  | Distúrbio da visão, distúrbio lacrimal, conjuntivite, afeção ocular, distúrbio da córnea <sup>b</sup> | Alergia ocular, ptose dos cílios, eritema da pálpebra  |                                      |

| <b>Classes De Sistemas De Órgãos<sup>a</sup></b>      | <b>Muito frequentes</b>                | <b>Frequentes</b>   | <b>Pouco frequentes</b>  | <b>Raros/Muito raros</b>   |
|---|--|---|--|--|
| Afeções do ouvido e do labirinto                      |  | Deficiência auditiva, surdez  | Vertigens, congestão do ouvido, desconforto auditivo   |  |
| Cardiopatias  |  |   | Falência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, efusão pericárdica, fibrilhação auricular, angina de peito, fibrilhação cardíaca, taquicardia, palpitações  |  |
| Vasculopatias   |  | Hipotensão, trombose das veias profundas, hipertensão   | Trombose da artéria ilíaca, choque hipovolêmico, trombose do membro arterial, trombose, vermelhidão, trombose venosa pélvica, tromboflebite, flebite, flebite superficial, hipotensão ortostática, hematoma, hiperemia, afrontamentos  |  |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino      |  | Dispneia, epistaxe, soluços, tosse  | Embolia pulmonar, hemorragia do trato respiratório, dispneia de esforço, dor faringolaríngea, rinorreia, eritema faríngeo, rinite alérgica, disфонia, tosse produtiva, congestão nasal   | Doença pulmonar intersticial   |
| Doenças gastrointestinais                             | Diarreia, vômitos, náuseas, obstipação | Hemorragia gastrointestinal, estomatite, inflamação gastrointestinal, flatulência, dor abdominal, disfagia, desconforto abdominal, dispepsia, boca seca | Perfuração gastrointestinal, esofagite, infecção gastrointestinal, flegmo, obstrução gastrointestinal, ascite, edema do lábio, espasmo esofágico, úlcera gástrica, doença do refluxo gastroesofágico, gastrite de refluxo, fibrose retroperitoneal, distúrbio gastrointestinal, hemorragia anal, hemorróidas, hipersecreção de saliva, ânsia de vômito, distúrbio da glândula salivar, queilite, aerofagia, eructação, glossodínia, dor oral, dentes frágeis | Pancreatite aguda, ileíte terminal   |
| Afeções hepatobiliares                                |  | Hiperbilirrubinemia, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada   | Teste da função hepática com anomalias, gama-glutamil transferase aumentada  | Falência hepática aguda  |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos            |  | Eritrodisestesia palmo-plantar, exantema, hiperpigmentação da pele, pele seca, prurido, alopecia  | Exantema exfoliativo, exfoliação da pele, eritema necrolítico migratório, bolha de sangue, dermatite alérgica, reação cutânea, dermatite acneiforme, eritema, tendência acrescida para hematomas, púrpura, hiperhidrose, suores noturnos, atrofia das unhas, distúrbio de pigmentação, descoloração da pele, hipertricose  | Necrolise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reação de fotossensibilidade, distúrbios das unhas |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos |  | Dor musculoesquelética  | Espasmos musculares, artralgia, dor nas extremidades, dor nas costas, dor no pescoço, dor nos ossos, inchaço das articulações, desconforto nos membros, fraqueza muscular, rigidez muscular  | Rabdomiólise   |
| Doenças renais e urinárias                            |  | Falência renal, aumento da creatinina no sangue, diminuição da taxa de filtração glomerular, aumento da ureia no sangue                                 | Nefropatia tóxica, oligúria, hematúria, comprometimento renal, polaquiúria, aumento da creatina no sangue, diminuição da creatinina no sangue  |  |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama                 |  |   | Disfunção erétil, sensibilidade mamária, dor nos mamilos   |  |

| Classes De Sistemas De Órgãos <sup>a</sup>   | Muito frequentes | Frequentes  | Pouco frequentes   | Raros/Muito raros |
|--|------------------|---|--|-------------------|
| Perturbações sociais e alterações no local de administração  | Fadiga, astenia  | Inflamação das mucosas, pirexia, perda de peso, edema periférico, calafrios | Falência múltipla de órgãos, diminuição do desempenho, dor, edema, dor no peito, desconforto no peito, edema generalizado, edema da face, inchaço local, edema localizado, aumento de peso, saciedade precoce, sensação de frio, reação no local da injeção, mal-estar |                   |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações  |                  |   | Contusão, erro de medicação  |                   |
| <sup>a</sup> As reações adversas na classe de sistemas de órgãos (CSO) dos Exames complementares de diagnóstico foram reatribuídas às CSOs clinicamente apropriadas, em relação ao órgão alvo.<br>Diversos termos escolhidos pela MedDRA que foram considerados clinicamente similares foram agrupados num só termo.<br><sup>b</sup> incluindo defeito epitelial da córnea, erosão da córnea, lesão da córnea, opacidade da córnea, perfuração da córnea, queratite, queratite punctiforme, queratite ulcerosa, deficiência de células estaminais límbicas, redução da acuidade visual, défice visual, visão enevoada. |                  |   |  |                   |

#### Outros estudos clínicos com Teysuno em associação com a cisplatina

Apesar dos estudos realizados com Teysuno em associação com a cisplatina no Japão terem utilizado doses e planos posológicos diferentes deste regime, o perfil de segurança desses estudos foi similar, e as toxicidades mais frequentes foram hematológicas, gastrointestinais, fadiga e anorexia.

#### Experiência da vigilância após a comercialização em doentes com cancro gástrico

O perfil de segurança de Teysuno, num estudo de vigilância da segurança após a comercialização realizado no Japão com 4.177 doentes com cancro gástrico em estado avançado tratados com Teysuno, foi geralmente similar ao observado com este regime e nos estudos do registo japonês (isto é, as principais toxicidades foram leucocitopenia, anorexia e náuseas/vómitos).

#### Segurança de Teysuno em doentes com cancro colorretal metastático nos quais não seja possível continuar o tratamento com outra fluoropirimidina devido a síndrome mão-pé ou toxicidade cardiovascular

Num subgrupo de 53 doentes com mCRC, no âmbito de um estudo de coortes de 200 doentes com diferentes tumores sólidos, a maioria desses doentes com mCRC (92%) que desenvolveram cardiotoxicidade durante a administração de quimioterapia à base de capecitabina ou 5-FU conseguiram mudar com segurança para S-1 e continuar o tratamento, tendo sido observada cardiotoxicidade recidivante (grau 1) em 8%. Outros acontecimentos adversos durante o tratamento com S-1 neste subgrupo incluíram toxicidade hematológica de grau 3-4 em 8% e acontecimentos adversos não hematológicos de grau 2-4 em 36% (neuropatia 15%, infeção 7%, episódio tromboembólico 6%, diarreia 4%, náuseas 2%, síndrome mão-pé 2%).

Num estudo de coortes retrospectivo de 47 doentes com cancro colorretal metastático do registo de cancro colorretal neerlandês (PLCRC) que mudaram para S-1 devido a síndrome mão-pé (n=36) ou cardiotoxicidade (n=10) induzida por capecitabina, reduziu-se a gravidade de ou resolveu-se completamente a SMP durante o tratamento com S-1 e não foi comunicado nenhum caso de cardiotoxicidade recidivante em nenhum dos 10 doentes que mudaram para S-1 devido a acontecimentos adversos cardíacos.

#### Descrição das reações adversas seleccionadas

##### Toxicidade ocular

Os termos para as toxicidades oculares relacionadas com o tratamento foram combinados da seguinte

forma: A única reação adversa de Grau 3 ou superior foi acuidade visual reduzida.

- A afeção ocular inclui reações adversas de visão embaçada, diplopia, fotopsia, acuidade visual reduzida e cegueira;
- O distúrbio lacrimal inclui reações adversas de lacrimejo aumentado, olho seco e dacriostenose adquirida.
- A afeção ocular inclui reações adversas de prurido no olho, hiperemia ocular, irritação ocular, afeção ocular e sensação de corpo estranho nos olhos.

### Neuropatia

Foi notificada neuropatia central e periférica em doentes tratados com Teysuno em associação com a cisplatina. O termo neuropatia periférica inclui as seguintes reações adversas notificadas: neuropatia sensorial periférica, parestesia, hipoestesia, neuropatia periférica, polineuropatia, neurotoxicidade e disestesia.

### Populações especiais

#### Idoso (ver secção 4.2)

Uma comparação de segurança entre 71 doentes com  $\geq 70$  anos de idade (idosos) e 450 doentes  $< 70$  anos tratados com Teysuno em associação com a cisplatina no estudo FLAGS demonstrou que a incidência de todas as reações adversas de Grau 3 ou superior (62% versus 52%), todas as reações adversas graves (30% versus 19%) e a taxa de retirada prematura devido a reações adversas causadas tanto por Teysuno como pela cisplatina (21% versus 12%) foi aparentemente mais elevada entre os doentes com  $\geq 70$  anos de idade. Uma análise da farmacocinética populacional demonstrou que a exposição ao 5-FU também teve tendência para aumentar com a idade, mas a extensão do aumento situou-se no intervalo da variabilidade individual. Estas alterações com a idade estiveram associadas a alterações na função renal, como medido pela depuração da creatinina (ver secção 5.2).

#### Sexo

Não houve diferenças clinicamente relevantes na segurança entre os indivíduos do sexo masculino (N=382) e os do sexo feminino (N=139) no estudo FLAGS.

#### Doentes com insuficiência renal (ver secções 4.2, 4.3, 4.4 e 5.2)

A comparação de 218 doentes com uma insuficiência renal ligeira no ponto de base (DC 51 a 80 ml/minuto) com 297 doentes com função renal normal no ponto de base (DC  $> 80$  ml/minuto), tratados com Teysuno em associação com a cisplatina no estudo FLAGS, indicou que não houve diferenças clinicamente significativas entre os doentes com uma insuficiência renal ligeira e os doentes com uma função renal normal.

Num estudo realizado em doentes com compromisso renal, as reações adversas notificadas mais comuns, em todos os ciclos e em todos os grupos, foram diarreia (57,6%), náusea (42,4%), vómitos (36,4%), fadiga (33,3%) e anemia (24,2%). Neste estudo, 7 doentes com insuficiência renal moderada foram tratados com 20 mg de Teysuno/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, enquanto que 7 doentes com insuficiência renal grave foram tratados com 20 mg de Teysuno/m<sup>2</sup>, uma vez por dia. Não foram observadas toxicidades limitantes no Ciclo 1 em doentes com insuficiência renal moderada ou grave. As incidências de reações adversas no sangue e no sistema linfático observadas em todos os ciclos nos doentes com insuficiência renal moderada e grave foram de 28,6% e 44,4%, respetivamente. No início do Ciclo 12, devido a uma reação adversa (diarreia, grau 2) que aconteceu no Ciclo 11, a dose para um doente no grupo de insuficiência grave foi reduzida para 13,2 mg/m<sup>2</sup>, uma vez por dia.

#### População pediátrica

Não foram realizados estudos só com Teysuno ou em associação com a cisplatina na população pediátrica.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

A dose única mais alta de Teysuno que foi tomada foi 1400 mg; este doente desenvolveu leucopenia (Grau 3). As manifestações de sobredosagem aguda notificadas incluem náuseas, vômitos, diarreia, mucosite, irritação gastrointestinal, hemorragia, depressão da medula óssea e falência respiratória. O tratamento médico da sobredosagem deve incluir as terapêuticas habituais e intervenções médicas de apoio com o objetivo de corrigir as manifestações clínicas existentes e evitar as suas possíveis complicações.

Não existe disponível qualquer antídoto conhecido, em caso de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos; Código ATC: L01BC53.

#### Mecanismo de ação

Teysono é um medicamento anticancerígeno à base de fluoropirimidina, destinado à administração oral. É uma associação de dose fixa de três substâncias ativas: tegafur que, depois da absorção, se transforma na substância anticancerígena 5-FU; gimeracilo, um inibidor da dihidropirimidina desidrogenase (DPD) para evitar a degradação do 5-FU pelo organismo; e oteracilo, um inibidor de fosforibosiltransferase orotato (OPRT) que reduz a atividade do 5-U na mucosa gastrointestinal normal. A associação de tegafur, gimeracilo e oteracilo foi determinada em 1:0,4:1 relação molar como ideal, de modo a manter a exposição ao 5-FU e, por conseguinte, apresentar atividade antitumorígena ao mesmo tempo que reduz a toxicidade associada apenas ao 5-FU.

Tegafur é um pró-fármaco do 5-FU com boa biodisponibilidade oral. Após administração oral, tegafur transforma-se gradualmente em 5-FU *in vivo*, principalmente pela atividade da enzima CYP2A6 no fígado. 5-FU é metabolizado pela enzima hepática DPD. 5-FU é ativado dentro das células por fosforilação até ao seu metabolito ativo 5-fluoro-deoxiuridina-monofosfato (FdUMP). FdUMP e o folato reduzido ligam-se à timidilato sintase, levando à formação de um complexo terciário que inibe a síntese do ADN. Além disso, o 5-fluorouridina-trifosfato (FUTP) é incorporado no ARN causando a rutura das funções do ARN.

O gimeracilo inibe o metabolismo do 5-FU ao inibir reversível e seletivamente a DPD, a principal enzima metabólica para o 5-FU, pelo que se atingem concentrações plasmáticas de 5-FU mais elevadas com a administração de uma dose mais baixa de tegafur.

Após administração oral, o oteracilo foi distribuído em concentrações elevadas nos tecidos do trato gastrointestinal normal, enquanto concentrações consideravelmente inferiores foram observadas nos tecidos sanguíneos e tumorais, nos estudos realizados em animais.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo de escalonamento de dose que comparou a tolerabilidade do 5-FU no Teysuno e do tegafur + gimeracilo (sem oteracilo), o nível de dose de 25 mg/m<sup>2</sup> não pôde ser obtido na ausência do oteracilo devido à ocorrência de toxicidades limitantes da dose (diarreia de Grau 3 em 2 doentes e



paragem cardio-respiratória num doente) no grupo do tegafur + gimeracilo. O perfil farmacocinético foi semelhante na presença e na ausência do oteracilo.

Os valores médios da concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) do 5-FU e da área sob a curva de concentração/tempo (AUC) foram aproximadamente 3 vezes mais altos depois da administração de Teysuno do que depois da administração apenas de tegafur, apesar da administração de uma dose de Teysuno 16 vezes mais baixa (50 mg de tegafur) comparativamente apenas ao tegafur (800 mg), e são atribuídos à inibição da DPD pelo gimeracilo. A concentração plasmática máxima de uracilo foi observada às 4 horas, com um retorno aos níveis do ponto de base em 48 horas, aproximadamente, depois da administração, o que indica a reversibilidade da inibição da DPD pelo gimeracilo.

Um estudo do efeito de Teysuno na repolarização cardíaca, realizado em doentes com cancro em estado avançado, satisfaz a definição para um estudo negativo, de acordo com as normas orientadoras da Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH). Não foi observada qualquer relacionamento consistente entre os valores absolutos do intervalo CTcF ou alteração dos valores desde o ponto de base e concentração plasmática máxima dos componentes de Teysuno.

### Eficácia e segurança clínicas

Um estudo de Fase I estabeleceu o atual regime ao avaliar coortes de Teysuno e cisplatina de 30 mg/m<sup>2</sup> e 60 mg/m<sup>2</sup> (as toxicidades limitantes da dose [TLDs] observadas foram fadiga, diarreia e desidratação); 25 mg/m<sup>2</sup> e 60 mg/m<sup>2</sup>; e 25 mg/m<sup>2</sup> e 75 mg/m<sup>2</sup>. Apesar da falta de TLDs na última coorte, a dose de cisplatina não ultrapassou os 75 mg/m<sup>2</sup>.

Num estudo FLAGS de Fase III, não houve qualquer relação aparente entre a AUC do 5-FU (grupo de Teysuno/cisplatina) e a concentração do 5-FU (grupo de 5-FU/cisplatina) durante o Ciclo 1 e os resultados de eficácia da sobrevivência global (SG) ou da sobrevivência livre de progressão (SLP).

Foi realizado um estudo de Fase I para avaliar a Farmacocinética dos componentes e dos metabolitos do Teysuno em doentes com cancro com insuficiência renal, comparativamente àqueles com função renal normal. Neste estudo, a atividade antitumoral foi medida pela melhor resposta global do tumor. A maioria (70,4%) dos doentes tiveram Doença Estável como a melhor resposta (com base na avaliação do Investigador usando os critérios RECIST) e 29,6% dos doentes tiveram Doença Progressiva como a sua melhor resposta global. Não foram observadas doses limitantes no primeiro ciclo de tratamento.

### Cancro gástrico em estado avançado:

Os dados de um estudo clínico (FLAGS) de Fase III, aberto, controlado, aleatorizado, multicêntrico e multinacional (excluindo a Ásia) apoiaram a utilização de Teysuno em associação com a cisplatina para o tratamento de doentes com cancro gástrico em estado avançado. Neste estudo, 521 doentes foram distribuídos de forma aleatória para um tratamento com Teysuno (25 mg/m<sup>2</sup> por via oral, duas vezes ao dia, durante 21 dias seguidos de um período de descanso de 7 dias) e cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup> em perfusão intravenosa, uma vez de 4 em 4 semanas); e 508 doentes foram distribuídos de forma aleatória para um tratamento com 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 horas sob a forma de perfusão intravenosa contínua nos Dias 1 até 5, com repetição de 4 em 4 semanas) e cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> sob a forma de perfusão intravenosa no Dia 1, com repetição de 4 em 4 semanas). As características dos doentes são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10: Dados demográficos e características no ponto de base dos doentes no estudo FLAGS

|                   | <b>Teysuno + Cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup><br/>(N=521)</b> | <b>5-FU + Cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup><br/>(N=508)</b> |
|-------------------|---|---|
| Sexo, n° (%)      |   |   |
| Masculino         | 382 (73)  | 347 (68)  |
| Feminino          | 139 (27)  | 161 (32)  |
| Idade, anos       |   |   |
| Média (Intervalo) | 59 (18-83)  | 60 (20-85)  |
| ≥65, n (%)        | 160 (31)  | 164 (32)  |
| Raça, n (%)       |   |   |

|                                      |          |          |
|--------------------------------------|----------|----------|
| Branca                               |          |          |
| Negra ou Afro-americana              | 447 (86) | 438 (86) |
| Asiática                             | 5 (1,0)  | 7 (1,4)  |
| Índia americana ou nativo do         | 4 (0,8)  | 4 (0,8)  |
| Alasca                               | 4 (0,8)  | 6 (1,2)  |
| Outras                               | 61 (12)  | 53 (10)  |
| Escala de Desempenho ECOG, n (%)     |          |          |
| 0                                    | 226 (43) | 200 (39) |
| 1                                    | 295 (57) | 308 (61) |
| Localização da lesão primária, n (%) |          |          |
| Estômago                             | 438 (84) | 417 (82) |
| Junção gastroesofágica               | 82 (16)  | 88 (17)  |
| Ambos                                | 1 (0,2)  | 3 (0,6)  |
| Doença metastática, n (%)            |          |          |
| ≥2 locais metastáticos               | 497 (95) | 488 (96) |
|                                      | 340 (65) | 327 (64) |

Para o objetivo principal da sobrevivência global, Teysuno em associação com a cisplatina foi não inferior ao 5-FU, em associação com a cisplatina (ver Tabela 11). Por ocasião da análise primária, o seguimento médio para a sobrevivência global na análise completa foi determinado nos 18,3 meses.

Tabela 11: Sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão no FLAGS

| Objetivo<br>População             | Teysono + Cisplatina |                          | 5-FU + Cisplatina |                          | Taxa de Risco<br>[95% IC] |
|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                   | N                    | Média [95% IC].<br>meses | N                 | Média [95% IC].<br>meses |                           |
| Sobrevivência global              |                      |                          |                   |                          |                           |
| Intenção de tratar                | 527                  | 8,5 [7,9, 9,3]           | 526               | 7,9 [7,2, 8,5]           | 0,94 [0,82, 1,07]         |
| Conjunto de análise completa      | 521                  | 8,6 [7,9, 9,5]           | 508               | 7,9 [7,2, 8,5]           | 0,92 [0,80, 1,05]         |
| Sobrevivência livre de progressão |                      |                          |                   |                          |                           |
| Conjunto de análise completa      | 521                  | 4,8 [4,0, 5,5]           | 508               | 5,5 [4,4, 5,8]           | 0,99 [0,86, 1,14]         |

IC = intervalo de confiança; Conjunto de análise completa = todos os doentes tratados e distribuídos de forma aleatória foram analisados consoante a localização (análise primária da população)

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Teysuno em todos os subgrupos da população pediátrica em caso de adenocarcinoma gástrico (ver secção 4.2 para informações sobre a utilização pediátrica).

### Cancro colorretal metastático após mudança para Teysuno quando não foi possível continuar o tratamento com outra fluoropirimidina devido a síndrome mão-pé ou toxicidade cardiovascular

No âmbito de um estudo de coortes europeu de 200 doentes que mudaram de terapia à base de 5-FU ou capecitabina devido a cardiotoxicidade para continuarem com terapia à base de Teysuno, há um subgrupo de doentes com cancro colorretal metastático (n=53). Nesse subgrupo de mCRC, a maioria dos doentes (92%) conseguiram mudar com segurança para Teysuno e continuar o tratamento independentemente das associações terapêuticas, tendo-se observado cardiotoxicidade recidivante em 8% (tudo de grau 1). Com essa mudança, 100% dos doentes conseguiram concluir a sua quimioterapia planeada. Além disso, no caso dos doentes com CRC com doença metastática, a sobrevivência global mediana foi de 26 meses (IC de 95% 22-31), com uma taxa de sobrevivência a 5 anos de 12%.

Num estudo de coortes retrospectivo de 47 doentes com cancro colorretal metastático do registo de cancro colorretal neerlandês (PLCRC) que mudaram para S-1 devido a síndrome mão-pé (n=36) ou cardiotoxicidade (n=10) induzida por capecitabina, o tempo mediano desde o início do tratamento com

capecitabina até à primeira progressão de doença documentada após o início do tratamento com S-1 foi de 414 dias (intervalo de confiança de 95% 332-568 dias).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (FC) da dose única e múltiplas de Teysuno em associação com a cisplatina foi avaliada em três estudos. Foram realizados mais 18 estudos de FC usando o regime relevante como monoterapia. Todos os estudos foram realizados em doentes com cancro.

### Absorção

Após a administração de uma dose única de 50 mg de Teysuno (expressa como teor em tegafur) no ser humano (aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup> com base na área de superfície corporal de 1,56 a 2,10 m<sup>2</sup> para um doente típico; N=14), o T<sub>max</sub> médio para os componentes de Teysuno – tegafur, gimeracilo e oteracilo – foi de 0,5; 1,0 e 2,0 horas, respetivamente, e o desvio padrão ± médio da (DP) AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> foi de 14595 ± 4340 ng.h/ml e 1762 ± 279 ng/ml para o tegafur, 1884 ± 640 ng.h/ml e 452 ± 102 ng/ml para o gimeracilo, 556 ± 281 ng.h/ml e 112 ± 52 ng/ml para o oteracilo. O T<sub>max</sub> médio para o 5-FU foi de 2,0 horas e a AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> médias foram de 842 ± 252 ng.h/ml e 174 ± 58 ng/ml. Os níveis de tegafur, gimeracilo, oteracilo e 5-FU foram quantificáveis através de umuma análise 10 horas após a dose. Após a administração de doses de 30 mg/m<sup>2</sup>, as condições de estado estacionário foram atingidas para o tegafur, o gimeracilo e o oteracilo, o mais tardar no Dia 8.

Após a administração de doses múltiplas (30 mg/m<sup>2</sup>, expresso como teor em tegafur, duas vezes por dia durante 14 dias; N=10), o T<sub>max</sub> médio de tegafur, gimeracilo e oteracilo foi de 0,8; 1,0 e 2,0 horas, respetivamente, e o correspondente DP ± médio da AUC<sub>(0-12h)</sub> e C<sub>max</sub> foi de 19967 ± 6027 ng.h/ml e 2970 ± 852 ng/ml para o tegafur, 1483 ± 527 ng.h/ml e 305 ± 116 ng/ml para o gimeracilo e 692 ± 529 ng.h/ml e 122 ± 82 ng/ml para o oteracilo. O T<sub>max</sub> médio para o 5-FU foi de 2,0 horas e a AUC<sub>(0-12h)</sub> e C<sub>max</sub> médias foram de 870 ± 405 ng.h/ml e 165 ± 62 ng/ml, respetivamente.

A administração de Teysuno com alimentos resultou numa diminuição da AUC<sub>0-inf</sub> para o oteracilo de aproximadamente 71% e para o gimeracilo de aproximadamente 25%, relativamente à administração em jejum. A administração concomitante de um inibidor da bomba de prótons (IBP) reduziu o efeito dos alimentos no perfil farmacocinético do oteracilo, mas não por uma margem suficiente para eliminar completamente o efeito dos alimentos. Houve uma diminuição de 15% na AUC<sub>0-inf</sub> para o 5-FU na presença de alimentos versus de jejum, e a exposição ao tegafur não foi alterada pelos alimentos (demonstrando assim a ausência de efeito da alimentação).

A AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> médias para o 5-FU foram aproximadamente três vezes superiores após a administração de Teysuno (50 mg expresso como teor em tegafur) do que a administração seguinte só de tegafur (800 mg), enquanto os valores da AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> para o metabolito do 5-FU – α-fluoro-β-alanina (FBAL) – foram aproximadamente 15 a 22 vezes mais baixos após a administração de Teysuno do que da administração seguinte de tegafur.

O componente oteracilo do Teysuno não afetou os perfis farmacocinéticos do 5-FU, tegafur, gimeracilo, FBAL ou uracilo. O componente gimeracilo não afetou o perfil farmacocinético do tegafur.

### Distribuição

O oteracilo, o gimeracilo, o 5-FU e o tegafur ligaram-se 8,4%, 32,2%, 18,4% e 52,3% às proteínas, respetivamente. A ligação às proteínas no soro humano não foi dependente da concentração durante um intervalo de 0,1 a 1,0 µg/ml para o oteracilo, o gimeracilo e o 5-FU e 1,2 a 11,8 µg/ml para o tegafur.

Não existem dados clínicos sobre a distribuição de componentes radiomarcados de Teysuno. Apesar de não haver dados intravenosos disponíveis para Teysuno nos seres humanos, o volume de

distribuição pode ser calculado de forma aproximada, com base no volume aparente de distribuição e dados de excreção urinária, como sendo 16 l/m<sup>2</sup>, 17 l/m<sup>2</sup> e 23 l/m<sup>2</sup> para o tegafur, o gimeracilo e o oteracilo, respectivamente.

### Biotransformação

A principal via metabólica para o tegafur é através da conversão em 5-FU via CYP2A6 no fígado, enquanto o gimeracilo foi estável no homogenato hepático humano (fração S9) com 3'-fosfato de adenosina 5'-fosfosulfato de sal de lítio (PAPS; um co-fator para a sulfotransferase) ou nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). Com base nos resultados dos estudos *in vitro*, uma parte do oteracilo não é enzimaticamente degradada em 5-azauracil (5-AZU) pelo suco gástrico e, depois, é convertida em ácido cianúrico (AC) no trato digestivo. O 5-AZU e o AC não inibem a atividade da enzima OPRT. Só uma pequena quantidade de oteracilo é metabolizada no fígado por causa da sua baixa permeabilidade.

Uma avaliação *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicou que quer o tegafur, o gimeracilo ou o oteracilo não revelaram quaisquer efeitos inibidores relevantes nas atividades enzimáticas das isoformas do citocromo P450 testadas (isto é, CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4).

A avaliação *in vitro* usando culturas primárias de hepatócitos humanos indicou que o tegafur (0,7-70 µM), o gimeracilo (0,2-25 µM) e o oteracilo (0,04-4 µM) têm pouco ou nenhum efeito indutor nas atividades metabólicas de CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4/5.

Utilizando concentrações plasmáticas de uracilo para avaliar a atividade da DPD nos estudos clínicos, não foram observadas alterações acentuadas nas concentrações plasmáticas de uracilo após a administração de uma dose única de 800 mg de tegafur ao passo que as concentrações plasmáticas de uracilo aumentaram acentuadamente após a administração de uma dose única de 50 mg de Teysuno (refletindo a inibição da DPD pelo gimeracilo). Após a administração de doses únicas (50 mg) e doses múltiplas (30 mg/m<sup>2</sup> duas vezes por dia) de Teysuno no ser humano, foram observadas concentrações máximas de uracilo, refletindo a inibição da DPD, aproximadamente 4 horas pós-dose. Foi observada uma inibição semelhante após a administração de doses únicas e múltiplas. As concentrações plasmáticas de uracilo regressaram ao ponto de base aproximadamente 48 horas depois da administração, o que indica a reversibilidade da inibição da DPD pelo gimeracilo.

### Eliminação

No ser humano, a semi-vida aparente de eliminação terminal ( $T_{1/2}$ ) do 5-FU, observada depois da administração de Teysuno (contendo tegafur, um pró-fármaco do 5-FU), foi mais longa (aproximadamente 1,6 – 1,9 horas) do que a anteriormente notificada após administração intravenosa do 5-FU (10 a 20 minutos). Depois de uma dose única de Teysuno, os valores  $T_{1/2}$  variaram entre 6,7 e 11,3 horas para o tegafur, entre 3,1 e 4,1 horas para o gimeracilo e entre 1,8 a 9,5 horas para o oteracilo.

Depois de uma dose única de Teysuno, aproximadamente 3,8% a 4,2% do tegafur administrado, 65% a 72% do gimeracilo administrado e 3,5% a 3,9% do oteracilo administrado foram excretados inalterados na urina. Entre os metabolitos, 9,5% a 9,7% do tegafur administrado foi excretado na urina como 5-FU e aproximadamente 70% a 77% como FBAL, respondendo por aproximadamente 83% a 91% da dose de Teysuno administrada (total de tegafur + 5-FU + FBAL). Não houve efeito do gimeracilo na depuração renal do tegafur, FBAL e 5-F após a administração de Teysuno, comparativamente à depuração após a administração só do tegafur.

### Linearidade / não-linearidade

Num estudo japonês de Fase I que utilizou 5 grupos posológicos com doses que variavam entre 25 e 200 mg/corpo, houve um aumento proporcional à dose na exposição para o tegafur, o gimeracilo e o oteracilo. No entanto, o aumento na exposição ao 5-FU teve tendência para ser maior do que

proporcional à dose de tegafur crescente.

### Farmacocinética nas populações especiais

Uma análise da FC populacional dos componentes e metabolitos de Teysuno avaliou a influência de diversos fatores, incluindo sexo, idade, alimentação, raça (caucasiana versus asiática), função renal e hepática em 315 doentes. A função renal, como refletida pela depuração da creatinina, foi o principal fator que influenciou a exposição ao gimeracilo e ao 5-FU. Enquanto a função renal diminuiu, houve um aumento na exposição ao 5-FU no estado estacionário. Esta análise também demonstrou que a tendência nas alterações na farmacocinética de Teysuno, observadas com o aumento da idade, estava relacionada às alterações na função renal como medida pela depuração da creatinina.

#### Insuficiência renal

Num estudo de Fase I com Teysuno em monoterapia que investigou a farmacocinética dos componentes e metabolitos nos doentes com função renal normal e insuficiente, os doentes com uma insuficiência renal ligeira (DC 51 a 80 ml/minuto) que receberam a mesma dose da monoterapia de 30 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia (a dose máxima tolerada para monoterapia) que os doentes com uma função renal normal (DC >80 ml/minuto) registaram um aumento na AUC<sub>0-inf</sub> média do 5-FU, relativamente aos doentes com a função normal. Os doentes com uma insuficiência renal moderada (DC 30 a 50 ml/minuto), que receberam uma dose reduzida de 20 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, não revelaram qualquer aumento significativo na AUC<sub>0-inf</sub> média do 5-FU relativamente ao grupo com a função renal normal. O aumento na exposição ao 5-FU nos doentes com uma insuficiência renal ligeira deste estudo, juntamente com os resultados da simulação na análise da farmacocinética populacional, sugere que a dose de Teysuno de 25 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, em doentes com uma insuficiência renal ligeira pode atingir concentrações plasmáticas de 5-FU similares às obtidas em doentes com função renal normal que estejam a receber 30 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia como monoterapia, e também os doentes com uma insuficiência renal moderada a receber 20 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia.

Após a administração de uma dose reduzida de 20 mg/m<sup>2</sup> de Teysuno, uma vez por dia, no grupo de insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml / min), os valores para 5-FU na dose única da AUC<sub>0-inf</sub> e nas doses múltiplas da AUC<sub>0-τ</sub> foram de aproximadamente 2 vezes superiores no grupo da insuficiência renal grave comparativamente aos observados no grupo com função renal normal a serem tratados com 30 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia. Assim, seria de esperar que a exposição diária ao 5-FU fosse comparável nestes grupos, uma vez que a exposição diária em doentes do grupo da insuficiência renal grave é baseada na administração de Teysuno uma vez por dia, enquanto que a exposição diária ao 5-FU nos doentes com função renal normal é baseada na administração de Teysuno duas vezes por dia. No entanto, é de notar que a exposição ao 5-FU pode ser variável e inesperadamente maior em doentes com insuficiência renal grave, devido ao impacto das flutuações da função renal nestes doentes.

#### Afeção hepática

Não existem diferenças significativas nas AUCs do 5-FU, do tegafur, do gimeracilo ou do oteracilo, depois da administração de 30 mg/m<sup>2</sup>, como dose única ou múltipla de Teysuno, duas vezes por dia nos doentes com afeção hepática ligeira, moderada ou grave, comparativamente aos doentes com uma função hepática normal. Depois da administração de uma dose única, houve uma diminuição estatisticamente significativa na C<sub>max</sub> do 5-FU e do gimeracilo, no grupo da afeção hepática grave, relativamente à do grupo com a função normal, mas esta diferença não foi observada após a administração de doses múltiplas.

#### Diferenças étnicas

Um estudo de Fase I investigou a farmacocinética da monoterapia com Teysuno em doentes asiáticos (chineses/malaios) e caucasianos (EUA). Consistente com a atividade mais baixa da CYP2A6 nos doentes asiáticos, a AUC<sub>0-12</sub> do tegafur foi mais elevada e o T<sub>1/2</sub> foi mais longo no grupo asiático,

comparativamente ao grupo caucasiano. Os valores da AUC<sub>0-12</sub> do gimeracilo e do uracilo foram comparáveis entre os dois grupos, sugerindo que essa inibição da DPD foi similar nos grupos asiático e caucasiano. A exposição ao 5-FU não foi estatística e significativamente diferente entre os dois grupos. A AUC<sub>0-12</sub> do oteracilo no grupo asiático foi aproximadamente metade da do grupo caucasiano. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa devido à sua vasta variabilidade individual.

Estudos realizados com doentes japoneses sugeriram um efeito do polimorfismo de CYP2A6\*4 na farmacocinética de Teysuno. Apesar de as variantes de CYP2A6 estarem associadas à variabilidade farmacocinética de tegafur, a AUC do gimeracilo, que é afetada pela função renal, é o determinante principal na variabilidade farmacocinética de 5-FU. No estudo de Fase III (FLAGS), a AUC do tegafur foi significativamente mais alta nos doentes com alelos de CYP2A6\*4. No entanto, não foi encontrada qualquer diferença significativa na AUC do 5-FU e na incidência de reações adversas. Por conseguinte, as diferenças do polimorfismo de CYP2A6 entre populações asiáticas e ocidentais não parecem ser o determinante principal para as diferenças no MTD entre populações. No entanto, os dados limitados disponíveis sobre o genótipo de CYP2A6\*4/\*4 nos doentes japoneses tratados com Teysuno sugerem níveis de 5-FU significativamente reduzidos nesta subpopulação. Não foi possível fornecer qualquer conselho posológico para esta população. Este alelo de CYP2A6\*4 é pouco frequente na população caucasiana.

### População pediátrica

Não foram realizados estudos de farmacocinética com Teysuno em doentes pediátricos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Estudos de toxicidade de dose repetida, realizados em ratos, cães e macacos, revelaram alterações associadas tipicamente à administração de um medicamento anticancerígeno, induzindo efeitos citotóxicos nas populações de células de divisão rápida, como anemia, diminuição da função do sistema digestivo e imunológico, interrupção da espermatogénese e atrofia dos órgãos reprodutores masculinos e femininos.

O tratamento com Teysuno produziu diversos efeitos cutâneos no rato (ceratose da pata e cauda) e no cão (crostas e erosões cutâneas). Além disso, observou-se hiperpigmentação na pele e olhos e opacidade da córnea nos cães e cataratas nos ratos após administração de doses repetidas. Estas alterações foram reversíveis.

Teysuno não parece afetar a fertilidade masculina ou feminina no rato; no entanto, a administração em qualquer altura, depois da concepção, resultou numa variedade de anomalias fetais a nível externo, visceral e esquelético no rato e no coelho. Por conseguinte, existe um risco elevado de toxicidade de desenvolvimento nas doses clínicas, devido principalmente ao tegafur (5-FU) e ao oteracilo numa menor extensão.

Teysuno não foi carcinogénico no rato ou no ratinho. Teysuno não foi considerado mutagénico, quando testado no ensaio Ames *in vitro*. Teysuno foi clastogénico *in vitro* usando as células pulmonares do hamster chinês e foi fracamente clastogénico *in vivo* na medula óssea do ratinho.

## **6. INFORMAÇÕES TERAPÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio

#### Invólucro da cápsula

Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)  
Lauril sulfato de sódio  
Talco

Corante

Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Carmim indigo (E132)  
Cera de carnaúba  
Shellac branqueada  
Monoleato de glicerilo

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

5 anos.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters opacos de PCTFE/PVC/Al contendo cada um 14 cápsulas. Cada embalagem contém 42 ou 84 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Deve lavar-se as mãos depois do manuseamento das cápsulas.

Os produtos medicinais não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nordic Group B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp  
Países Baixos

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de março de 2011

Data da renovação: 19 de novembro 2015

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXO II**

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

Nordic Pharma B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp  
Países Baixos

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107c(7) da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e intervenções de farmacovigilância detalhadas PGR acordado apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes acordadas do PGR.

Deve ser submetido um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente em resultado de novas informações recebidas que possam conduzir a uma alteração significativa no perfil de risco-benefício ou por ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg cápsulas  
tegafur/gimeracilo/oteracilo

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 15 mg de tegafur, 4,35 mg de gimeracilo e 11,8 mg de oteracilo (como sal).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsulas

42 cápsulas  
84 cápsulas  
126 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nordic Group B.V., Siriusdreef 41 , 2132 WT Hoofddorp, Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg cápsulas  
tegafur/gimeracilo/oteracilo

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nordic Group B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CAIXA EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg cápsulas  
tegafur/gimeracilo/oteracilo

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 20 mg de tegafur, 5,8 mg de gimeracilo e 15,8 mg de oteracilo (como sal).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsulas

42 cápsulas  
84 cápsulas

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nordic Group B.V., Siriusdreef 41, 2132 WT Hoofddorp, Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg cápsulas  
tegafur/gimeracilo/oteracilo

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nordic Group B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg cápsulas tegafur/gimeracilo/oteracilo

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Teysuno e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Teysuno
3. Como tomar Teysuno
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Teysuno
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Teysuno e para que é utilizado

Teysuno contém as substâncias ativas tegafur, gimeracilo e oteracilo.

Teysuno pertence à classe de medicamentos à base de fluoropirimidina, conhecidos como “agentes antineoplásicos” que impedem o crescimento das células cancerígenas.

Teysuno é receitado por médicos para:

- O tratamento de adultos com cancro do estômago (gástrico) em estado avançado e é tomado com a cisplatina, outro medicamento anticancerígeno.
- O tratamento de cancro do intestino grosso e reto que se tenha alastrado (metastizado) e caso não seja possível continuar com outra fluoropirimidina (tratamentos anticancerígenos do mesmo grupo de medicamentos que o Teysuno) devido a efeitos indesejáveis na pele das mãos ou pés (síndrome mão-pé) ou no coração. Nesses doentes, o Teysuno é utilizado isoladamente ou em associação com outros medicamentos anticancerígenos.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar Teysuno

##### Não tome Teysuno

- se tem alergia ao tegafur, ao gimeracilo, ao oteracilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (enumerados na secção 6)..
- se está a tomar outros medicamentos anticancerígenos à base de fluoropirimidina, como o fluorouracilo e a capecitabina, ou tiver tido reações graves e inesperadas às fluoropirimidinas.
- se sabe que não tem qualquer atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência completa de DPD)
- se está grávida ou a amamentar
- se tem doenças do sangue graves
- se tem problemas nos rins e necessita fazer hemodiálise
- se está neste momento a ser tratado, ou foi tratado nas passadas 4 semanas, com brivudina como parte de tratamento de herpes zoster (varicela ou zona) .

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Teysuno se tiver:

- doenças do sangue

- doença nos rins
- problemas de estômago e/ou intestinos, como dor, diarreia, vômitos e desidratação
- problemas nos olhos, como “olho seco” ou um lacrimejar aumentado
- uma infecção hepática atual ou anterior com o vírus da hepatite B, uma vez que o seu médico pode querer monitorizá-lo atentamente
- uma deficiência parcial na atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)
- um familiar que tenha uma deficiência parcial ou completa da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)

**Deficiência de DPD:** a deficiência de DPD é um problema genético que não é habitualmente associado a problemas de saúde, a não ser que receba determinados medicamentos. Se tiver deficiência de DPD e tomar Teysuno, corre um risco acrescido de efeitos indesejáveis graves (enumerados na secção 4, Efeitos indesejáveis possíveis). Recomenda-se que seja testado quanto à deficiência de DPD antes do início do tratamento. Se não registar qualquer atividade da enzima, não deve tomar Teysuno. Se tiver uma atividade reduzida da enzima (deficiência parcial), o seu médico pode prescrever-lhe uma dose reduzida. Se os resultados das análises forem negativos para deficiência de DPD, podem, ainda assim, ocorrer efeitos indesejáveis graves e potencialmente fatais.

### **Crianças e adolescentes**

Teysuno não é recomendado a crianças com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Teysuno**

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos.

**Não deverá tomar brivudina (um medicamento antiviral para o tratamento de varicela e zona) concomitantemente com o tratamento com Teysuno (incluindo durante quaisquer períodos de descanso quando está a fazer tratamento com Teysuno capsulas). Se tomou brivudina deverá esperar pelo menos 4 semanas após ter parado a brivudine, antes de iniciar o tratamento com Teysuno. Ver a secção “Não tome Teysuno”.**

É preciso ter muito cuidado se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- outros medicamentos à base de fluoropirimidina, como a flucitosina antifúngica. O teysuno não pode ser substituído por outro medicamento oral à base de fluoropirimidina
- inibidores da enzima CYP2A6 que ativa o Teysuno, como a tranilcipromina e o metoxaleno.
- ácido fólico (utilizado frequentemente na quimioterapia com metotrexato)
- medicamentos anticoagulantes: anticoagulantes derivados da cumarina, como a varfarina
- medicamentos para o tratamento de convulsões ou tremores, como a fenitoína
- medicamentos para tratar a gota, como o alopurinol

### **Teysuno com alimentos e bebidas**

Teysuno deve ser tomado pelo menos uma hora antes ou uma hora depois da refeição.

### **Gravidez e amamentação**

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver grávida, se achar que pode estar ou se tencionar engravidar. Não pode tomar Teysuno se estiver grávida ou achar que está. Durante e até 6 meses depois do tratamento com Teysuno, deve adotar medidas contraceptivas. Se engravidar durante este período, informe o seu médico.

Não pode amamentar se estiver a tomar Teysuno.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tenha cuidado quando conduzir ou utilizar uma máquina, pois Teysuno pode causar-lhe fadiga, náuseas e visão enevoada. Se tiver alguma dúvida, fale com o seu médico.

### **Teysuno contém**

**Lactose** (um tipo de açúcar). Se lhe foi notificado que tem uma intolerância a certos açúcares, contacte

o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **3. Como tomar Teysuno**

Tomar Teysuno sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

O seu médico informá-lo-á sobre a dose que precisa de tomar, quando e durante quanto tempo deve tomá-la. A sua dose de Teysuno será determinada pelo seu médico, com base na sua altura e peso. O seu médico pode reduzir a dose se tiver efeitos indesejáveis demasiado graves.

As cápsulas de Teysuno devem ser engolidas com água, pelo menos 1 hora antes ou depois da refeição. Teysuno deve ser tomado duas vezes ao dia (de manhã e à noite).

#### Para cancro do estômago:

As cápsulas de Teysuno são tomadas normalmente durante 21 dias, seguidas por um período de descanso de 7 dias (durante o qual não se toma qualquer cápsula). Este período de 28 dias é um ciclo de tratamento. Os ciclos são repetidos.

Teysuno será administrado com outro medicamento anticancerígeno chamado cisplatina. A cisplatina será suspensa passados 6 ciclos de tratamento. Teysuno pode ser continuado depois da suspensão da cisplatina.

#### Para cancro do intestino grosso ou reto que se tenha alastrado:

As cápsulas de Teysuno são tomadas normalmente durante 14 dias, seguidas por um período de descanso de 7 dias (durante o qual não se toma qualquer cápsula). Este período de 21 dias é um ciclo de tratamento. Os ciclos são repetidos.

Teysuno pode ser administrado com outros medicamentos anticancerígenos (cisplatina, oxaliplatino, irinotecano ou bevacizumab), o que dependerá do seu tratamento.

#### **Se tomar mais Teysuno do que deveria**

Se tomar mais cápsulas do que deveria, contacte imediatamente o seu médico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Teysuno**

Não tome a dose esquecida nem tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Em vez disso, continue o seu plano posológico normal e fale com o seu médico.

#### **Se parar de tomar Teysuno**

Não existem efeitos indesejáveis causados pela paragem do tratamento com Teysuno. Caso tome medicamentos anticoagulantes ou anticonvulsivantes, a paragem de Teysuno pode obrigar o seu médico a ajustar a dose das medicações.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, Teysuno pode causar efeitos indesejáveis, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas. Embora alguns sintomas sejam facilmente identificados como efeitos indesejáveis pelos próprios doentes, é necessária uma análise sanguínea para identificar outros sintomas. O seu médico falará consigo sobre isto e esclarecê-lo-á sobre os possíveis riscos e benefícios do tratamento.

#### **Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) incluem:**

- **Diarreia, náuseas, vômitos, prisão de ventre**
  - o Se tiver diarreia mais de 4 vezes por dia ou a meio da noite, ou se sentir alguma ferida

- (úlceras) na boca, acompanhada por diarreia, **pare de tomar Teysuno e contacte imediatamente o seu médico.**
  - Se tiver diarreia, evite alimentos com um elevado teor em fibra, gorduras e picantes.
  - Ingira bastantes líquidos entre refeições para substituir os líquidos perdidos e evitar a desidratação, o baixo volume sanguíneo e um desequilíbrio dos sais e químicos no sangue.
  - Se sentir náuseas e vomitar uma dose de medicação, não se esqueça de informar o seu médico. Não substitua a dose que vomitou.
  - Se vomitar mais de duas vezes em 24 horas, **pare de tomar Teysuno e contacte imediatamente o seu médico.**
  - Para ajudar a controlar as náuseas e os vómitos:
    - Deite-se ou respire fundo quando sentir náuseas
    - Evite usar roupas apertadas
- **Baixa contagem de glóbulos vermelhos** que causa anemia:
  - Pode ter sintomas como mãos e pés frios, palidez, sensação de “cabeça oca”, fadiga, falta de ar.
  - Se sentir algum dos sintomas acima mencionados, tente não trabalhar demasiado e dormir e descansar muito.
- **Baixa contagem de glóbulos brancos** que causa um risco acrescido de infeções no sangue ou infeções locais (por exemplo, orais, pulmonares, urinárias) graves.
  - Pode ter sintomas como febre, calafrios, tosse, dor de garganta.
  - Se tiver febre de 38,5°C ou mais alta, **pare de tomar Teysuno e contacte imediatamente o seu médico.**
  - Para evitar infeções, evite locais com muitas pessoas, gargareje quando chegar a casa e lave as mãos antes das refeições e antes e depois de ir à casa de banho.
- **Baixa contagem de plaquetas** que causa uma probabilidade aumentada de sangramento (hemorragia):
  - Se tiver sangramentos (hemorragias) a nível da pele, boca (causada pela escovagem dos dentes), nariz, trato respiratório, estômago, intestinos, etc, **pare de tomar Teysuno e contacte imediatamente o seu médico.**
  - Para evitar sangramentos (hemorragias), evite trabalhos muito duros ou desportos intensos, de modo a evitar lesões e nódos negros (hematomas). Use roupa larga para proteger a pele. Escove os dentes e assoe-se com suavidade.
- **Perda de apetite (anorexia)** que pode levar a perda de peso e desidratação
  - Pode ficar desidratado se não comer e/ou beber água suficiente.
  - Se ficar desidratado, pode ter sintomas como boca seca, fraqueza, pele seca, tonturas, câibras.
  - Tente comer refeições ligeiras e frequentes. Evite alimentos com um elevado teor em gordura e cheiro intenso. Mesmo que não tenha fome, continue a comer o máximo possível para manter uma boa nutrição.
  - Se se sentir cansado e tiver febre juntamente com perda de apetite, contacte imediatamente o seu médico.
- **Doença do sistema nervoso:** pode sentir dormência, formigueiro, dor, sensações estranhas, fraqueza nos músculos, tremores ou dificuldade em movimentar-se.
- **A fraqueza e a fadiga,** que podem ser efeitos indesejáveis causados por outros medicamentos.

**Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar 1 a 10 em cada 100 pessoas) **incluem:**

- **Nervos:** dor de cabeça, tonturas, insónia, alterações no paladar
- **Olhos:** problemas oculares, aumento ou diminuição de desconforto lacrimal, problemas de Visão, doença grave com ulceração dos olhos, desgaste da camada superficial do olho (erosão da córnea).
- **Ouvidos:** problemas de audição
- **Vasos sanguíneos:** tensão arterial alta ou baixa, coágulos sanguíneos na perna e no pulmão
- **Vias pulmonares e nasais:** falta de ar, tosse
- **Intestinos e boca:** boca seca, feridas (úlceras) na boca, garganta e esófago, soluços, dor abdominal, indigestão, inflamação do estômago ou intestinos, perfuração do estômago e dos intestinos delgado e grosso.
- **Fígado:** olhos e pele amarelos, alterações nas análises sanguíneas que sejam indicativas do

- funcionamento do fígado,
- **Pele:** queda de cabelo, comichão, erupção na pele (ou dermatite, reação na pele), pele seca, reação nas mãos e pés (dor, inchaço e vermelhidão das mãos e/ou pés), manchas de pigmentação na pele
- **Rins:** diminuição do volume de urina, alterações nas análises sanguíneas que sejam indicativas do funcionamento dos rins, insuficiência e falência renal
- **Outras:** calafrios, perda de peso, inchaço em zonas específicas e dor óssea e muscular

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar 1 a 10 em cada 1.000 pessoas) **incluem:**

- **Mentais:** ver e ouvir coisas inexistentes, alterações de personalidade, incapacidade de permanecer sentado e quieto, confusão, sensação de nervosismo, depressão, disfunção sexual
- **Nervos:** distúrbios a nível da voz, incapacidade de falar e compreender as palavras, problemas de memória, andar instável, problemas de equilíbrio, fraqueza num lado do corpo, sonolência, inflamação nos nervos, sentido de olfato alterado, disfunção cerebral, desmaio, perda de consciência, AVC, convulsões
- **Olhos:** olhos vermelhos e com comichão, reações alérgicas nos olhos, queda da pálpebra superior.
- **Ouvidos:** vertigens, ouvido entupido, desconforto no ouvido
- **Coração:** batimento cardíaco rápido ou irregular, dor no peito, acumulação de excesso de líquido em redor do coração, ataque cardíaco, insuficiência cardíaca
- **Vasos sanguíneos:** inflamação de uma veia, afrontamento
- **Vias pulmonares e nasais:** nariz a pingar, problemas na voz, nariz entupido, vermelhidão anormal (eritema) na faringe, febre dos fenos
- **Intestinos e boca:** doença do refluxo gastroesofágico, aumento da saliva, excesso de arrotos, inflamação do lábio, alteração gastrointestinal, dor oral, contrações anormais dos músculos do esófago, bloqueio no estômago e nos intestinos, úlcera do estômago, fibrose retroperitoneal, dentes que racham ou se partem facilmente, dificuldade em engolir, alterações da glândula salivar, hemorróidas
- **Pele:** perda da cor da pele, pele a descamar, excesso de pêlos no corpo, unhas quebradiças, transpiração aumentada
- **Geral:** agravamento do estado geral, aumento de peso, vermelhidão e inchaço no local da injeção, dor de cancro e sangramento (hemorragia), falência de múltiplos órgãos.
- **Alterações nas análises sanguíneas:** glicemia elevada, colesterol elevado, alterações no tempo de coagulação, contagens de glóbulos elevadas, nível de proteínas alto ou baixo
- **Outras:** urinar com frequência, sangue na urina, dor no pescoço, dor nas costas, dor nos seios, rigidez muscular ou câibra, inchaço nas articulações, desconforto nos membros, fraqueza muscular, artrite, inflamação e dor

**Efeitos indesejáveis raros** (podem afetar 1 a 10 em cada 10.000 pessoas) **e efeitos indesejáveis muito raros** (podem afetar menos de 1 em cada 10.000 pessoas) **incluem**

- Falência aguda do fígado (hepática)
- infeção no pâncreas
- colapso muscular
- perda de olfato
- alergia ao sol
- coagulação sanguínea e sangramento (hemorragia) generalizado
- doença a afetar a massa branca do cérebro
- doença grave com o aparecimento de bolhas na pele, boca e órgãos genitais
- recidiva (reativação) da infeção por hepatite B se tiver tido uma infeção por hepatite B no passado (infeção hepática).

Se sentir algum dos efeitos indesejáveis ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico.



**Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar, pare de Teysuno e informe imediatamente o seu médico.**

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Teysuno**

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na caixa exterior e blister, após a VAL e EXP, respetivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Teysuno**

- As substâncias ativas são tegafur, gimeracilo e oteracilo.  
Cada cápsula contém 15 mg de tegafur, 4,35 mg de gimeracilo e 11,8 mg de oteracilo (como monopotássio).
- Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula: lactose mono-hidratada, estearato de magnésio

Invólucro da cápsula: gelatina, óxido de ferro vermelho (E172), dióxido de titânio (E171) lauril sulfato de sódio, talco

Corante: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), Carmim indigo (E132), cera de carnaúba, Shellac branqueada, monoleato de glicerilo

#### **Qual o aspeto de Teysuno e conteúdo da embalagem**

As cápsulas têm um corpo branco opaco e um revestimento castanho opaco com a impressão "TC448" a cinzento. Apresentam-se em blisters contendo 14 cápsulas cada.

Cada embalagem contém 42 cápsulas, 84 cápsulas ou 126 cápsulas.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Nordic Group B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp  
Países Baixos

#### **Fabricante**

Nordic Pharma B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp  
Países Baixos

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg cápsulas tegafur/gimeracilo/oteracilo

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Teysuno e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Teysuno
3. Como tomar Teysuno
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Teysuno
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Teysuno e para que é utilizado**

Teysuno contém as substâncias ativas tegafur, gimeracilo e oteracilo.

Teysuno pertence à classe de medicamentos à base de fluoropirimidina, conhecidos como “agentes antineoplásicos” que impedem o crescimento das células cancerígenas.

Teysuno é receitado por médicos para:

- O tratamento de adultos com cancro do estômago (gástrico) em estado avançado e é tomado com a cisplatina, outro medicamento anticancerígeno.
- O tratamento de cancro do intestino grosso e reto que se tenha alastrado (metastizado) e caso não seja possível continuar com outra fluoropirimidina (tratamentos anticancerígenos do mesmo grupo de medicamentos que o Teysuno) devido a efeitos indesejáveis na pele das mãos ou pés (síndrome mão-pé) ou no coração. Nesses doentes, o Teysuno é utilizado isoladamente ou em associação com outros medicamentos anticancerígenos.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Teysuno**

##### **Não tome Teysuno**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao tegafur, ao gimeracilo, ao oteracilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (enumerados na secção 6).
- se está a tomar outros medicamentos anticancerígenos à base de fluoropirimidina, como o fluorouracilo e a capecitabina, ou tiver tido reações graves e inesperadas às fluoropirimidinas.
- se sabe que não tem qualquer atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência completa de DPD)
- se está grávida ou a amamentar
- se tem doenças do sangue graves
- se tem problemas nos rins e necessita fazer hemodiálise
- se está neste momento a ser tratado, ou foi tratado nas passadas 4 semanas, com brivudina como parte de tratamento de herpes zoster (varicela ou zona) .

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Teysuno se tiver:

- doenças do sangue
- doença nos rins
- problemas de estômago e/ou intestinos, como dor, diarreia, vômitos e desidratação
- problemas nos olhos, como “olho seco” ou um lacrimejar aumentado
- uma infecção hepática atual ou anterior com o vírus da hepatite B, uma vez que o seu médico pode querer monitorizá-lo atentamente
- uma deficiência parcial na atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)
- um familiar que tenha uma deficiência parcial ou completa da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)

**Deficiência de DPD:** a deficiência de DPD é um problema genético que não é habitualmente associado a problemas de saúde, a não ser que receba determinados medicamentos. Se tiver deficiência de DPD e tomar Teysuno, corre um risco acrescido de efeitos indesejáveis graves (enumerados na secção 4, Efeitos indesejáveis possíveis). Recomenda-se que seja testado quanto à deficiência de DPD antes do início do tratamento. Se não registar qualquer atividade da enzima, não deve tomar Teysuno. Se tiver uma atividade reduzida da enzima (deficiência parcial), o seu médico pode prescrever-lhe uma dose reduzida. Se os resultados das análises forem negativos para deficiência de DPD, podem, ainda assim, ocorrer efeitos indesejáveis graves e potencialmente fatais.

### **Crianças e adolescentes**

Teysuno não é recomendado a crianças com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Teysuno**

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos.

**Não deverá tomar brivudina (um medicamento antiviral para o tratamento de varicela e zona) concomitantemente com o tratamento com Teysuno (incluindo durante quaisquer períodos de descanso quando está a fazer tratamento com Teysuno capsulas). Se tomou brivudina deverá esperar pelo menos 4 semanas após ter parado a brivudine, antes de iniciar o tratamento com Teysuno. Ver a secção “Não tome Teysuno”.**

É preciso ter muito cuidado se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- outros medicamentos à base de fluoropirimidina, como a flucitosina antifúngica. O teysuno não pode ser substituído por outro medicamento oral à base de fluoropirimidina
- inibidores da enzima CYP2A6 que ativa o Teysuno, como a tranilcipromina e o metoxaleno.
- ácido fólico (utilizado frequentemente na quimioterapia com metotrexato)
- medicamentos anticoagulantes: anticoagulantes derivados da cumarina, como a varfarina
- medicamentos para o tratamento de convulsões ou tremores, como a fenitoína
- medicamentos para tratar a gota, como o alopurinol

### **Teysuno com alimentos e bebidas**

Teysuno deve ser tomado pelo menos uma hora antes ou uma hora depois da refeição.

### **Gravidez e amamentação**

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver grávida, se achar que pode estar ou se tencionar engravidar. Não pode tomar Teysuno se estiver grávida ou achar que está. Durante e até 6 meses depois do tratamento com Teysuno, deve adotar medidas contraceptivas. Se engravidar durante este período, informe o seu médico.

Não pode amamentar se estiver a tomar Teysuno.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tenha cuidado quando conduzir ou utilizar uma máquina, pois Teysuno pode causar-lhe fadiga, náuseas e visão enevoada. Se tiver alguma dúvida, fale com o seu médico.

### **Teysuno contém**

**Lactose** (um tipo de açúcar). Se lhe foi notificado que tem uma intolerância a certos açúcares, contacte

o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **3. Como tomar Teysuno**

Tomar Teysuno sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

O seu médico informá-lo-á sobre a dose que precisa de tomar, quando e durante quanto tempo deve tomá-la. A sua dose de Teysuno será determinada pelo seu médico, com base na sua altura e peso. O seu médico pode reduzir a dose se tiver efeitos indesejáveis demasiado graves.

As cápsulas de Teysuno devem ser engolidas com água, pelo menos 1 hora antes ou depois da refeição. Teysuno deve ser tomado duas vezes ao dia (de manhã e à noite).

#### Para cancro do estômago:

As cápsulas de Teysuno são tomadas normalmente durante 21 dias, seguidas por um período de descanso de 7 dias (durante o qual não se toma qualquer cápsula). Este período de 28 dias é um ciclo de tratamento. Os ciclos são repetidos.

Teysuno será administrado com outro medicamento anticancerígeno chamado cisplatina. A cisplatina será suspensa passados 6 ciclos de tratamento. Teysuno pode ser continuado depois da suspensão da cisplatina.

#### Para cancro do intestino grosso ou reto que se tenha alastrado:

As cápsulas de Teysuno são tomadas normalmente durante 14 dias, seguidas por um período de descanso de 7 dias (durante o qual não se toma qualquer cápsula). Este período de 21 dias é um ciclo de tratamento. Os ciclos são repetidos.

Teysuno pode ser administrado com outros medicamentos anticancerígenos (cisplatina, oxaliplatino, irinotecano ou bevacizumab), o que dependerá do seu tratamento.

#### **Se tomar mais Teysuno do que deveria**

Se tomar mais cápsulas do que deveria, contacte imediatamente o seu médico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Teysuno**

Não tome a dose esquecida nem tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Em vez disso, continue o seu plano posológico normal e fale com o seu médico.

#### **Se parar de tomar Teysuno**

Não existem efeitos indesejáveis causados pela paragem do tratamento com Teysuno. Caso tome medicamentos anticoagulantes ou anticonvulsivantes, a paragem de Teysuno pode obrigar o seu médico a ajustar a dose das medicações.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, Teysuno pode causar efeitos indesejáveis, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas. Embora alguns sintomas sejam facilmente identificados como efeitos indesejáveis pelos próprios doentes, é necessária uma análise sanguínea para identificar outros sintomas. O seu médico falará consigo sobre isto e esclarecê-lo-á sobre os possíveis riscos e benefícios do tratamento.

#### **Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) incluem:**

- **Diarreia, náuseas, vômitos, prisão de ventre**
  - o Se tiver diarreia mais de 4 vezes por dia ou a meio da noite, ou se sentir alguma ferida

- (úlceras) na boca, acompanhada por diarreia, **pare de tomar Teysuno e contacte imediatamente o seu médico.**
- Se tiver diarreia, evite alimentos com um elevado teor em fibra, gorduras e picantes.
- Ingira bastantes líquidos entre refeições para substituir os líquidos perdidos e evitar a desidratação, o baixo volume sanguíneo e um desequilíbrio dos sais e químicos no sangue.
- Se sentir náuseas e vomitar uma dose de medicação, não se esqueça de informar o seu médico. Não substitua a dose que vomitou.
- Se vomitar mais de duas vezes em 24 horas, **pare de tomar Teysuno e contacte imediatamente o seu médico.**
- Para ajudar a controlar as náuseas e os vómitos:
  - Deite-se ou respire fundo quando sentir náuseas
  - Evite usar roupas apertadas
- **Baixa contagem de glóbulos vermelhos** que causa anemia:
  - Pode ter sintomas como mãos e pés frios, palidez, sensação de “cabeça oca”, fadiga, falta de ar.
  - Se sentir algum dos sintomas acima mencionados, tente não trabalhar demasiado e dormir e descansar muito.
- **Baixa contagem de glóbulos brancos** que causa um risco acrescido de infeções no sangue ou infeções locais (por exemplo, orais, pulmonares, urinárias) graves.
  - Pode ter sintomas como febre, calafrios, tosse, dor de garganta.
  - Se tiver febre de 38,5o C ou mais alta, **pare de tomar Teysuno e contacte imediatamente o seu médico.**
  - Para evitar infeções, evite locais com muitas pessoas, gargareje quando chegar a casa e lave as mãos antes das refeições e antes e depois de ir à casa de banho.
- **Baixa contagem de plaquetas** que causa uma probabilidade aumentada de sangramento (hemorragia):
  - Se tiver sangramentos (hemorragias) a nível da pele, boca (causada pela escovagem dos dentes), nariz, trato respiratório, estômago, intestinos, etc, **pare de tomar Teysuno e contacte imediatamente o seu médico.**
  - Para evitar sangramentos (hemorragias), evite trabalhos muito duros ou desportos intensos, de modo a evitar lesões e nódoas negras (hematomas). Use roupa larga para proteger a pele. Escove os dentes e assoe-se com suavidade.
- **Perda de apetite (anorexia)** que pode levar a perda de peso e desidratação
  - Pode ficar desidratado se não comer e/ou beber água suficiente.
  - Se ficar desidratado, pode ter sintomas como boca seca, fraqueza, pele seca, tonturas, câibras.
  - Tente comer refeições ligeiras e frequentes. Evite alimentos com um elevado teor em gordura e cheiro intenso. Mesmo que não tenha fome, continue a comer o máximo possível para manter uma boa nutrição.
  - Se se sentir cansado e tiver febre juntamente com perda de apetite, contacte imediatamente o seu médico.
- **Doença do sistema nervoso:** pode sentir dormência, formigueiro, dor, sensações estranhas, fraqueza nos músculos, tremores ou dificuldade em movimentar-se.
- **A fraqueza e a fadiga,** que podem ser efeitos indesejáveis causados por outros medicamentos.

**Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 a 10 em cada 100 pessoas) incluem:**

- **Nervos:** dor de cabeça, tonturas, insónia, alterações no paladar
- **Olhos:** problemas oculares, aumento ou diminuição de desconforto lacrimal, problemas de Visão, doença grave com ulceração dos olhos, desgaste da camada superficial do olho (erosão da córnea).
- **Ouvidos:** problemas de audição
- **Vasos sanguíneos:** tensão arterial alta ou baixa, coágulos sanguíneos na perna e no pulmão
- **Vias pulmonares e nasais:** falta de ar, tosse
- **Intestinos e boca:** boca seca, feridas (úlceras) na boca, garganta e esófago, soluços, dor abdominal, indigestão, inflamação do estômago ou intestinos, perfuração do estômago e dos intestinos delgado e grosso.

- **Fígado:** olhos e pele amarelos, alterações nas análises sanguíneas que sejam indicativas do funcionamento do fígado,
- **Pele:** queda de cabelo, comichão, erupção na pele (ou dermatite, reação na pele), pele seca, reação nas mãos e pés (dor, inchaço e vermelhidão das mãos e/ou pés), manchas de pigmentação na pele
- **Rins:** diminuição do volume de urina, alterações nas análises sanguíneas que sejam indicativas do funcionamento dos rins, insuficiência e falência renal
- **Outras:** calafrios, perda de peso, inchaço em zonas específicas e dor óssea e muscular

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar 1 a 10 em cada 1.000 pessoas) incluem:**

- **Mentais:** ver e ouvir coisas inexistentes, alterações de personalidade, incapacidade de permanecer sentado e quieto, confusão, sensação de nervosismo, depressão, disfunção sexual
- **Nervos:** distúrbios a nível da voz, incapacidade de falar e compreender as palavras, problemas de memória, andar instável, problemas de equilíbrio, fraqueza num lado do corpo, sonolência, inflamação nos nervos, sentido de olfato alterado, disfunção cerebral, desmaio, perda de consciência, AVC, convulsões
- **Olhos:** olhos vermelhos e com comichão, reações alérgicas nos olhos, queda da pálpebra superior.
- **Ouvidos:** vertigens, ouvido entupido, desconforto no ouvido
- **Coração:** batimento cardíaco rápido ou irregular, dor no peito, acumulação de excesso de líquido em redor do coração, ataque cardíaco, insuficiência cardíaca
- **Vasos sanguíneos:** inflamação de uma veia, afrontamento
- **Vias pulmonares e nasais:** nariz a pingar, problemas na voz, nariz entupido, vermelhidão anormal (eritema) na faringe, febre dos fenos
- **Intestinos e boca:** doença do refluxo gastroesofágico, aumento da secreção salivar, excesso de arrotos, inflamação do lábio, alteração gastrointestinal, dor oral, contrações anormais dos músculos do esófago, bloqueio no estômago e nos intestinos, úlcera do estômago, fibrose retroperitoneal, dentes que racham ou se partem facilmente, dificuldade em engolir, alterações da glândula salivar, hemorróidas
- **Pele:** perda da cor da pele, pele a descamar, excesso de pêlos no corpo, unhas quebradiças, transpiração aumentada
- **Geral:** agravamento do estado geral, aumento de peso, vermelhidão e inchaço no local da injeção, dor de cancro e sangramento (hemorragia), falência de múltiplos órgãos.
- **Alterações nas análises sanguíneas:** glicemia elevada, colesterol elevado, alterações no tempo de coagulação, contagens de glóbulos elevadas, nível de proteínas alto ou baixo
- **Outras:** urinar com frequência, sangue na urina, dor no pescoço, dor nas costas, dor nos seios, rigidez muscular ou câibra, inchaço nas articulações, desconforto nos membros, fraqueza muscular, artrite, inflamação e dor

**Efeitos indesejáveis raros (podem afetar 1 a 10 em cada 10.000 pessoas) e efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar menos de 1 em cada 10.000 pessoas) incluem**

- falência aguda do fígado (hepática)
- infeção no pâncreas
- colapso muscular
- perda de olfato
- alergia ao sol
- coagulação sanguínea e sangramento (hemorragia) generalizado
- doença a afetar a massa branca do cérebro
- doença grave com o aparecimento de bolhas na pele, boca e órgãos genitais
- recidiva (reativação) da infeção por hepatite B se tiver tido uma infeção por hepatite B no passado (infeção hepática).

Se sentir algum dos efeitos indesejáveis ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

**Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar, pare de Teysuno e informe imediatamente o seu**



**médico.**

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Teysuno**

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na caixa exterior e blister, após a VAL e EXP, respetivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Teysuno**

- As substâncias ativas são tegafur, gimeracilo e oteracilo.  
Cada cápsula contém 20 mg de tegafur, 5,8 mg de gimeracilo e 15,8 mg de oteracilo (como monopotássio).
- Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula: lactose mono-hidratada, estearato de magnésio  
Invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), lauril sulfato de sódio, talco  
Corante: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), Carmim indigo (E132), cera de carnaúba, Shellac branqueada, monoleato de glicerilo

#### **Qual o aspeto de Teysuno e conteúdo da embalagem**

As cápsulas têm um corpo branco opaco e um revestimento branco com a impressão "TC442" a cinzento. Apresentam-se em blisters contendo 14 cápsulas cada.

Cada embalagem contém 42 cápsulas ou 84 cápsulas.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Nordic Group B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp  
Países Baixos

#### **Fabricante**

Nordic Pharma B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp  
Países Baixos

Millmount Healthcare Limited  
Block7, City North  
Business Campus, Stamullen

Co. Meath, K32 YD60  
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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](mailto:RO.OfficeRomania@nordicpharma.com)

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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](mailto:info@nordicdrugs.no)

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.