

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 15 mg tegafurja, 4,35 mg gimeracila in 11,8 mg oteracila (v obliki monokalija).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 70,2 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula (kapsula).

Vsaka kapsula ima belo neprosojno telo z rjavim neprosojnim pokrovčkom in odtisom "TC448" v sivi barvi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Teysuno je indicirano pri odraslih bolnikih:

- za zdravljenje napredovalega raka želodca v kombinaciji s cisplatinom (glejte poglavje 5.1).
- kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z oksaliplatinom ali irinotekanom, z ali brez bevacizumaba, za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, pri katerih, zaradi sindroma roka-noga ali kardiovaskularne toksičnosti, ki sta posledica dopolnilnega ali metastatskega zdravljenja, ni mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim fluoropirimidinom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Teysuno sme predpisati samo zdravnik, ki je usposobljen in že ima izkušnje z zdravljenjem rakavih bolnikov z antineoplastičnimi zdravili.

Bolniki morajo prejeti recepte za antiemetična in antidiaroična zdravila.

Bolnikovo telesno površino (BSA – »body surface area«) je treba ponovno izračunati, odmerek zdravila Teysuno pa ustrezno prilagoditi, če se bolnikova masa poveča ali zmanjša za ≥ 10 % glede na maso, ki se je uporabila za predhodni izračun BSA, in če sprememba zagotovo ni povezana z zastajanjem tekočine.

Odmerjanje

Napredovali rak želodca, kadar se zdravilo uporablja v kombinaciji s cisplatinom

Če se zdravilo Teysuno uporablja v kombinaciji s cisplatinom, se priporoča standardni odmerek 25 mg/m^2 (izraženo z vsebnostjo tegafurja) dvakrat dnevno, zjutraj in zvečer, in sicer 21 zaporednih dni, ki jim sledi 7 dni premora (1 cikel zdravljenja). Ta cikel zdravljenja se ponovi vsake 4 tedne.

Standardni in zmanjšani odmerki zdravila Teysuno in cisplatina ter izračuni glede na telesno površino (BSA – »body surface area«) za odmerke zdravila Teysuno, ki se predpiše v kombinaciji s cisplatinom, so navedeni v Preglednici 1 in Preglednici 2, in sicer v tem zaporedju.

Priporočeni odmerek zdravila s cisplatinom pri tej shemi je 75 mg/m^2 z intravenskim infundiranjem,

ki se opravi enkrat na 4 tedne. Po 6 ciklih se zdravljenje s cisplatinom prekine, zdravilo Teysuno pa se ne ukine. Če se zdravljenje s cisplatinom prekine pred zaključkom 6 ciklov, se zdravljenje zgolj z zdravilom Teysuno lahko nadaljuje, ko so izpolnjena merila za ponovno uvedbo zdravljenja.

Bolnike, zdravljene z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, je treba skrbno spremljati, pogosto in redno pa je treba opravljati tudi laboratorijske preiskave, vključno s preiskavo krvi, jetrne funkcije, ledvične funkcije in serumskih elektrolitov. Če se bolezen poslabša ali bolnik ne prenaša toksičnosti, je treba zdravljenje prekiniti.

Glede hiperhidracije pred zdravljenjem si oglejte povzetek glavnih značilnosti (SmPC) zdravila cisplatin.

Odmerki zdravila Teysuno pri napredovalem raku želodca

Preglednica 1: Standardni odmerek in zmanjšana odmerka, dopustna za zdravljenje napredovalega raka želodca z zdravilom Teysuno in/ali cisplatinom

Zdravilo	Standardni odmerek (mg/m ²)		Zmanjšani odmerek 1 (mg/m ²)		Zmanjšani odmerek 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
in/ali					
cisplatin	75	→	60	→	45
^a Izraženo z vsebnostjo tegafurja.					

Izračuni odmerkov zdravila Teysuno pri napredovalem raku želodca

Preglednica 2: Izračuni standardnih in zmanjšanih odmerkov pri napredovalem raku želodca glede na telesno površino (m²)

Odmerek zdravila Teysuno	En odmerek v mg (eno odmerjanje) ^a	Skupni dnevni odmerek v mg ^a	Število kapsul za vsak odmerek (2 odmerka/dan)	
			15 mg kapsula ^a (rjava/bela)	20 mg kapsula ^a (bela)
Standardni odmerek^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 - 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 - 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 - 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 - 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 - 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Prvi zmanjšani odmerek^a: na 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 - 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 - 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 - 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Drugi zmanjšani odmerek^a: na 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67 - 2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30 - 1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
Izračunajte BSA na 2 decimalni mesti.				
^a Izraženo z vsebnostjo tegafurja.				

Metastatski rak debelega črevesa in danke, kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z oksaliplatinom ali irinotekanom, z ali brez bevacizumaba, pri katerih, zaradi sindroma roka-noga ali kardiovaskularne toksičnosti, ni mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim fluoropirimidinom

Za samostojno zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke je predlagani odmerek 30 mg/m² dvakrat na dan 14 zaporednih dni z eno tedenskim premorom (\pm 7,5 mg/kg bevacizumaba 1. dan). Za kombinirano zdravljenje (z oksaliplatinom ali irinotekanom) pa se priporoča 25 mg/m² dvakrat na dan 14 zaporednih dni, čemur sledi eno tedenski premor.

Odmerki zdravila Teysuno pri metastatskem raku debelega črevesa in danke

Preglednica 3a: Standardni in zmanjšani odmerek, dopustni za samostojno zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke z zdravilom Teysuno

Zdravilo	Standardni odmerek (mg/m ²)		Zmanjšani odmerek 1 (mg/m ²)		Zmanjšani odmerek 2 (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
^a Izraženo z vsebnostjo tegafurja.					

Preglednica 3b: Standardni in zmanjšani odmerek, dopustni za kombinirano zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke z zdravilom Teysuno

Zdravilo	Standardni odmerek (mg/m ²)		Zmanjšani odmerek 1 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,e}
in/ali			
oksaliplatin ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
irinotekan ^{c,d}	150-225 ^f	→	^g
^a Izraženo z vsebnostjo tegafurja. ^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72. ^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885. ^d Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. Manuscript Submitted 2021. ^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388. ^f Medtem ko najustreznejši odmerek irinotekana ni znan in se uporablja v kombinaciji z zdravilom Teysuno v odmerkih med 150 - 225 mg/m ² , imajo najboljše izkušnje z odmerjanjem 180 - 200 mg/m ² irinotekana. ^g Priporočila ni mogoče dati, zato bo zmanjšanje odmerka odvisno od začetnega odmerka.			

Izračuni odmerkov zdravila Teysuno pri metastatskem raku debelega črevesa in danke

Preglednica 4: Izračuni standardnih in zmanjšanih odmerkov pri metastatskem raku debelega črevesa in danke glede na telesno površino (m²)

Odmerek zdravila Teysuno	En odmerek v mg (eno odmerjanje) ^a	Skupni dnevni odmerek v mg ^a	Število kapsul za vsak odmerek (2 odmerka/dan)	
			15 mg kapsula ^a (rjava/bela)	20 mg kapsula ^a (bela)
Standardni odmerek^a: 30 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Prvi zmanjšani odmerek: na 25 mg/m²#				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Drugi zmanjšani odmerek^a: na 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1

Izračunajte BSA na 2 decimalni mesti.
^a Izraženo z vsebnostjo tegafurja.
Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, *Annals of Oncology* 2017, 28; (6): 1288–93
25 mg/m² je standardni odmerek v primeru kombiniranega zdravljenja z oksaliplatinom ali irinotekanom

Prilagoditve med zdravljenjem

Splošno

Toksičnost zaradi uporabe zdravila Teysuno se obvladuje s simptomatskim zdravljenjem in/ali prekinitvijo zdravljenja ali zmanjšanjem odmerka. Bolniki, ki jemljejo zdravilo Teysuno, morajo biti obveščeni o nevarnostih in poučeni, da se ob pojavu zmerne ali hude toksičnosti takoj obrnejo na svojega zdravnika.

Odmerki, ki so bili izpuščeni zaradi toksičnosti, se ne nadomestijo; prav tako se odmerek ne nadomesti, če bolnik po prejemu odmerka bruha.

Po tem, ko se odmerek zdravila Teysuno zmanjša, se odmerek ne sme več povečati.

Merila za spremembo odmerka zdravila Teysuno

Spremembe odmerkov zaradi toksičnosti morajo potekati skladno s Preglednicami 1, 3, 5, 6 in 7. V primeru toksičnosti se lahko uporabita največ dva zaporedno zmanjšana odmerka za posamezno zdravilo, kot je opisano v Preglednici 1 za zdravljenje napredovalega raka želodca in v Preglednici 3 za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke. Pri vsakem zmanjšanjem odmerku se odmerek zmanjša za približno 20-25 %.

Glede podrobnosti o številu kapsul zdravila Teysuno, ki se uporabijo za posamezno velikost odmerka

v primeru zdravljenja napredovalega raka želodca, si oglejte Preglednico 2.

Glede podrobnosti o številu kapsul zdravila Teysuno, ki se uporabijo za posamezno velikost odmerka v primeru zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in danke, si oglejte Preglednico 4. Glede minimalnih meril za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Teysuno si oglejte Preglednico 8.

Odmerek zdravila Teysuno zaradi toksičnosti se lahko, če se to zdravilo uporablja v kombinaciji s cisplatinom, spreminja na dva načina.

Med 4-tedenskim ciklom zdravljenja

Zdravilo Teysuno se lahko jemlje samo od 1. do 21. dneva v posameznem ciklu, to pomeni, da se zdravljenje ne sme izvajati od 22. do 28. dneva v ciklu. Izgubljeni dnevi v ciklu zdravljenja, na katere je bilo zdravilo zadržano zaradi toksičnosti, se ne nadomestijo.

Med ciklom zdravljenja se mora odmerek prilagoditi za vsako posamezno zdravilo, za katero se ugotovi vzročna povezava s toksičnostjo. Če se ugotovi, da obe zdravili povzročata toksičnost, ali če ju ni mogoče razločevati, potem se odmerek zmanjša za obe zdravili v skladu s priporočenim načrtom za zmanjšanje odmerka.

Ob uvedbi naknadnih ciklov zdravljenja

Če je odlog zdravljenja indiciran za zdravilo Teysuno ali cisplatin, se odloži uporaba obeh zdravil, dokler niso izpolnjeni pogoji za ponovno uvedbo obeh zdravil, razen če je bilo zdravljenje z enim izmed zdravil trajno prekinjeno.

Spremembe odmerkov zdravila Teysuno zaradi neželenih učinkov na splošno, razen hematološke in ledvične toksičnosti

Preglednica 5: Načrt za zmanjšanje odmerka zdravila Teysuno zaradi toksičnosti, povezane z zdravljenjem, na splošno, razen hematološke in ledvične toksičnosti

Stopnje toksičnosti^a	Odmerek zdravila Teysuno se spremeni znotraj 21-dnevnega cikla zdravljenja	Prilagoditev odmerka zdravila Teysuno za naslednji odmerek/cikel
Stopnja 1		
vsak pojav	zdravljenje se nadaljuje z enako velikostjo odmerka	brez
Stopnja 2^{b,c}		
vsak pojav	zdravljenje se ukine, dokler ni določena stopnja 0 ali 1	brez
Stopnja 3 ali višja stopnja^c		
prvi pojav	zdravljenje se ukine, dokler ni določena stopnja 0 ali 1	zmanjšanje odmerka za 1 stopnjo glede na prejšnjo velikost odmerka
drugi pojav	zdravljenje se ukine, dokler ni določena stopnja 0 ali 1	zmanjšanje odmerka za 1 stopnjo glede na prejšnjo velikost odmerka
tretji pojav	zdravljenje se prekine	zdravljenje se prekine

^a V skladu s skupnimi kriteriji za terminologijo neželenih dogodkov (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) programa za vrednotenje zdravljenja raka državnega inštituta za raka ZDA (US National Cancer Institute), verzija 3.0.

^b Pri drugostopenjski navzei in/ali bruhanju se antiemetično zdravljenje prilagodi pred ukinitvijo zdravila Teysuno.

^c Po presoji lečečega zdravnika lahko bolniki nadaljujejo zdravljenje, ne da bi zmanjšali odmerke ali prekinili zdravljenje, saj je malo verjetno, da bi neželeni učinki (ne glede na stopnjo) postali resni ali življenjsko nevarni (npr. alopecija, spremembe pri spolni funkciji ali suha koža).

Spremembe odmerkov zaradi ledvične toksičnosti

Očistek kreatinina (CrCl) je treba določiti za vsak cikel na 1. dan pred začetkom zdravljenja.

Preglednica 6: Spremembe odmerkov zdravila Teysuno in cisplatina glede na vrednosti očistka kreatinina na začetku cikla zdravljenja

Očistek kreatinina	Sprememba odmerka zdravila Teysuno na začetku cikla zdravljenja	Sprememba odmerka cisplatina na začetku cikla zdravljenja
≥ 50 ml/min	brez spremembe odmerka	brez spremembe odmerka
30 do 49 ml/min	zdravljenje se začne z za eno stopnjo zmanjšano velikostjo odmerka	zdravljenje z zdravilom cisplatin se začne z odmerkom, ki je za 50 % zmanjšan glede na prejšnji cikel
< 30 ml/min ^a	zdravljenje se ukine, dokler ni izpolnjeno merilo za njegovo nadaljevanje (≥ 30 ml/min), nato pa se zdravljenje ponovno uvede z za eno stopnjo zmanjšano velikostjo odmerka	zdravljenje z zdravilom cisplatin se ukine, dokler ni izpolnjeno merilo za njegovo nadaljevanje (≥ 30 ml/min), nato pa se zdravljenje ponovno uvede z odmerkom, ki je za 50 % zmanjšan glede na prejšnji cikel

^a Zdravljenje bolnikov z očistkom kreatinina < 30 ml/min ni priporočljivo, razen če je jasno, da so koristi zdravljenja Teysuno večje od tveganja. Za smernice si oglejte "*Spremembe odmerkov za posebne populacije/Ledvična okvara*".

Spremembe odmerkov zaradi hematološke toksičnosti

Preglednica 7: Hematološka toksičnost, zaradi katere se zdravljenje z zdravilom Teysuno ukine

Enote	Nevtrofilci	Trombociti	Hemoglobin	Sprememba odmerka zdravila Teysuno
i.e.	< 0,5 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	zdravljenje se ukine, dokler ni izpolnjeno merilo za njegovo nadaljevanje (glejte Preglednico 8), nato pa se zdravljenje ponovno uvede z za eno stopnjo zmanjšano velikostjo odmerka

Merila za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Teysuno

Preglednica 8: Minimalna merila za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Teysuno, ki sledi ukinitvi zdravila zaradi toksičnosti

Nehematološka merila	Hematološka merila
Izhodiščna stopnja ali stopnja 1	Število trombocitov ≥ 100 x 10 ⁹ /l
Izračunani očistek kreatinina ≥ 30 ml/min ^a	Nevtrofilci ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l
	Hemoglobin ≥ 6,2 mmol/l

Vrednost CrCl je treba izračunati na začetku posameznega cikla, in sicer na 1. dan pred začetkom zdravljenja z zdravilom Teysuno.

^a Zdravljenje bolnikov z očistkom kreatinina < 30 ml/min ni priporočljivo, razen če je jasno, da so koristi zdravljenja Teysuno večje od tveganja. Za smernice si oglejte "Spremembe odmerkov za posebne populacije/Ledvična okvara".

Spremembe odmerkov za posebne populacije

Ledvična okvara

- Blaga ledvična okvara (CrCl 51 do 80 ml/min)

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro se ne priporočajo nobene spremembe standardnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

- Zmerna ledvična okvara (CrCl 30 do 50 ml/min)

Priporočeni standardni odmerek za bolnike z zmerno ledvično okvaro je 20 mg/m² dvakrat dnevno (izraženo z vsebnostjo tegafurja) (glej poglavji 4.8 in 5.2).

- Huda ledvična okvara (CrCl pod 30 ml/min)

Čprav se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki prejemajo 20 mg/m² na dan, pričakuje, da bo dnevna izpostavljenost 5-fluorouracilu približno enaka kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ki prejemajo 30 mg/m² dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2), se dajanje zdravila Teysuno ne priporoča, saj obstaja možnost večje incidence neželenih dogodkov bolezni krvi in limfatičnega sistema, razen če je jasno, da so koristi večje od tveganja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Podatkov o uporabi zdravila Teysuno pri bolnikih ledvično boleznijo v končnem stadiju, ki zahteva dializo, ni (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Pri bolnikih, ki so stari 70 let ali več, se pri obeh indikacijah ne priporočajo nobene spremembe standardnega odmerka (glejte poglavje 4.8).

V primeru metastatskega raka debelega črevesa in danke pri starejših, bolj ranljivih bolnikih **in kjer zaradi sindroma roka-noga ali kardiotoksičnosti ni mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim fluoropirimidinom**, je priporočeni odmerek 20 mg/m² (izražen kot vsebnost tegafurja) dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, 14 zaporednih dni, čemur sledi 7 dnevni premor, v kombinaciji z zmanjšanim odmerkom oksaliplatin (100 mg/m² na 1. dan 3-tedenskega cikla).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro se pri obeh indikacijah ne priporočajo nobene spremembe standardnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Narodnost

Pri bolnikih azijske narodnosti se pri obeh indikacijah ne priporočajo nobene spremembe standardnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Teysuno pri otrocih in mladostnikih, starih pod 18 let, še nista bili

dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravila Teysuno se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, starih pod 18 let.

Način uporabe

Kapsule se jemljejo peroralno in z vodo ter najmanj 1 uro pred obrokom ali 1 uro po obroku (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilne učinkovine (tegafur, gimeracil in oteracil) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju in 6.1.
- Hude ali nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidinom v preteklosti.
- Znano popolno pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje.
- Huda supresija kostnega mozga (huda levkopenija, nevtropenija ali trombocitopenija; glejte poglavje 4.2, Preglednico 7).
- Bolniki z ledvično boleznijo v končnem stadiju, ki zahteva dializo.
- Sočasna uporaba drugih fluoropirimidinov z zdravilom Teysuno.
- Nedavno ali sočasno zdravljenje z brivudinom (glede medsebojnega delovanja med zdravili glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Kontraindikacije za cisplatin, oksaliplatin, irinotekan in bevacizumab; oglejte si ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toksični učinki, ki omejujejo odmerek, vključujejo drisko in dehidracijo. Večina neželenih učinkov je reverzibilnih in jih je mogoče obvladovati s simptomatskim zdravljenjem, prekinitvijo zdravljenja in zmanjšanjem odmerka.

Supresija kostnega mozga

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, so poročali o supresiji kostnega mozga, povezani z zdravljenjem, vključno z nevtropenijo, levkopenijo, trombocitopenijo, anemijo in pancitopenijo. Bolnike z majhnim številom belih krvnih celic je treba skrbno spremljati zaradi možnosti infekcije in nevarnosti drugih zapletov nevtropenije ter zdraviti, kot je indicirano (npr. z antibiotiki, granulocitne kolonije spodbujajočim faktorjem (G-CSF)). Pri bolnikih z majhnim številom trombocitov je nevarnost krvavitve povečana, zato jih je treba skrbno spremljati. Odmerek je treba prilagoditi, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Reaktivacija hepatitisa B

Uporaba zdravila Teysuno pri nosilcih virusa hepatitisa B, pri bolnikih, ki so antigen HBc negativni in antigen HBc pozitivni ali pri bolnikih, ki so antigen HBs negativni in antigen HBs pozitivni lahko povzroči reaktivacijo hepatitisa B.

Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Teysuno je potrebno bolnike testirati za okužbo z HBV. Prav tako se je potrebno pred pričetkom zdravljenja bolnikov, ki imajo pozitivno serologijo za hepatitis B

(vključno s tistimi z aktivno boleznijo) in pri bolnikih, ki so bili pozitivni za okužbo z HBV med zdravljenjem, posvetovati z zdravniki specialisti za zdravljenje jetrnih boleznih in hepatitisa B. Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Teysuno je potrebno natančno spremljati za pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z HBV med zdravljenjem, priporoča se tudi nadaljnje spremljanje testov jetrnih funkcij in virusnih markerjev.

Driska

Bolnike, pri katerih se pojavi driska, je treba skrbno opazovati in jim v primeru dehidracije nadomeščati tekočino in elektrolite. Profilaktično zdravljenje za drisko se uvede, kot je indicirano. Če se pojavi driska, je treba zgodaj uvesti standardno zdravljenje (npr. z loperamidom) in intravenske tekočine/elektrolite. Če nastopi driska stopnje 2 ali višje stopnje in se znaki bolezni kljub ustreznemu zdravljenju ne izboljšajo, se zdravilo ukine oziroma se prilagodi odmerki.

Dehidracija

Dehidracijo in kakor koli povezane elektrolitske motnje je treba preprečiti ali popraviti takoj na začetku. Bolnike, ki imajo težave z anoreksijo, astenijo, navzeo, bruhanjem, drisko, stomatitisom ali gastrointestinalno obstrukcijo, je treba pozorno spremljati glede znakov dehidracije. Na dehidracijo se je treba odzvati aktivno, in sicer z rehidracijo in drugimi ustreznimi ukrepi. Če nastopi dehidracija stopnje 2 (ali višje stopnje), je treba takoj ukiniti zdravljenje in popraviti dehidracijo. Zdravljenje se ne sme ponovno uvesti, dokler dehidracija in njeni izvorni vzroki niso korigirani ali ustrezno nadzorovani. Po potrebi je treba spremeniti odmerke zaradi sprožitvenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Ledvična toksičnost

Zdravljenje z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom je lahko povezano z začasnim zmanjšanjem hitrosti glomerularne filtracije, ki ga primarno povzročijo prerenalni dejavniki (npr. dehidracija, neravnovesje elektrolitov itd.). Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, so poročali o neželenih učinkih stopnje 3. ali višje stopnje, kot so zvišanje kreatinina v krvi, zmanjšan očistek kreatinina, toksična nefropatija in akutna odpoved ledvic (glejte poglavje 4.8). Zaradi zgodnjega zaznavanja sprememb v ledvični funkciji med zdravljenjem je treba pozorno spremljati ledvične parametre (npr. kreatinin v serumu, CrCl). Če se glomerularna filtracija poslabša je treba prilagoditi odmerki zdravila Teysuno in/ali cisplatin v skladu s Preglednico 6 in ustreznimi podpornimi ukrepi (glejte poglavje 4.2).

Z dehidracijo in drisko se lahko poveča nevarnost ledvične toksičnosti zaradi cisplatina. V skladu s povzetkom glavnih značilnosti za cisplatin je treba izvesti hiperhidracijo (prisilna diureza), da se zmanjša nevarnost ledvične toksičnosti, povezane z zdravljenjem s cisplatinom.

Gimeracil poveča izpostavljenost za 5-fluorouracil (5-FU), tako da zavira DPD, primarni encim, odgovoren za presnovo 5-FU. Gimeracil se primarno izloča prek ledvic (glejte poglavje 5.2); tako se pri bolnikih z insuficienco ledvic zmanjša ledvični očistek gimeracila, izpostavljenost za 5-FU pa se poveča. Pričakuje se, da se poveča z zdravljenjem povezana toksičnost, saj se poveča izpostavljenost za 5-FU (glejte poglavje 5.2).

Huda ledvična okvara

Zdravljenje z zdravilom Teysuno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro zaradi morebitno večje incidence neželenih dogodkov bolezni krvi in limfatičnega sistema ter možnosti nepričakovano večje izpostavljenosti 5-FU, kar je posledica nihanja v delovanju ledvic teh bolnikov, razen če je jasno, da so koristi večje od tveganja (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Očesna toksičnost

Najpogostejše očesne motnje, povezane z zdravljenjem, pri bolnikih, ki so bili vključeni v študije v

Evropi/Združenih državah Amerike (EU/ZDA) in zdravljeni z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, so bile lakrimalne motnje (8,8 %), vključno s povečanim solzenjem, suhimi očmi in pridobljeno dakriostenozo (glejte poglavje 4.8).

Večinoma očesne reakcije izzvenijo ali se zmanjšajo z ukinitvijo zdravila in z ustreznim zdravljenjem (vkapavanje umetnih solz, antibiotične kapljice za oko, vsaditev steklenih ali silikonskih cevok v lakrimalne luknjice ali kanalčke in/ali uporaba očal namesto kontaktnih leč). Prizadevati si je treba za zgodnje odkrivanje očesnih reakcij, vključno z zgodnjim posvetovanjem z oftalmologom v primeru dolgotrajnih očesnih simptomov ali simptomov, ki poslabšujejo vid, kot so solzenje in kornealni simptomi.

Glede očesnih motenj, ki se pojavijo ob zdravljenju z cisplatinom, si oglejte povzetek glavnih značilnosti za cisplatin.

Kumarinski antikoagulant

Bolnikom, ki prejemajo peroralni kumarinski antikoagulant, je treba skrbno spremljati antikoagulantni odziv (mednarodno normalizirano razmerje za protrombinski čas (INR) ali protrombinski čas (PT)) ter ustrezno prilagajati odmerek antikoagulanta (glejte poglavje 4.5). Uporaba kumarinskega antikoagulanta v kliničnih študijah je bila povezana s povečano vrednostjo INR in gastrointestinalno krvavitvijo, nagnjenostjo h krvavitvam, hematurijo in anemijo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Teysuno.

Brivudin

Brivudina ne smemo dajati sočasno z zdravilom Teysuno. V povezavi z medsebojnim delovanjem s kapecitabinom so poročali o smrtnih primerih. Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja z zdravilom Teysuno mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Teysuno (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

V primeru nenamernega dajanja brivudina bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Teysuno, je treba uvesti učinkovite ukrepe za zmanjšanje toksičnosti zdravila Teysuno. Priporoča se takojšen sprejem v bolnišnico. Uvesti je treba vse ukrepe za preprečevanje sistemskih okužb in dehidracije.

Induktorji DPD

Če bi se induktor DPD uporabljal sočasno z zdravilom Teysuno, izpostavljenost za 5-FU morda ne bi dosegla ravni učinkovitosti. Ker trenutno ni na voljo nobenega induktorja DPD, ni mogoče ovrednotiti medsebojnega delovanja induktorja DPD in zdravila Teysuno.

Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD):

Aktivnost DPD omejuje hitrost katabolizma 5-fluorouracila (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s pomanjkanjem DPD je zato povečano tveganje za toksičnost, povezano s fluoropirimidini, ki vključuje na primer stomatitis, drisko, vnetje sluznice, nevtropenijo in nevrotoksičnost.

Toksičnost, povezana s pomanjkanjem DPD, se običajno pojavi v prvem ciklu zdravljenja ali po povečanju odmerka.

Popolno pomanjkanje DPD

Popolno pomanjkanje DPD je redko (0,01–0,5 % belcev). Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem obstaja veliko tveganje za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost; teh bolnikov se ne sme zdraviti z zdravilom Teysuno (glejte poglavje 4.3).

Delno pomanjkanje DPD

Ocenjeno je, da ima delno pomanjkanje DPD 3–9 % populacije belcev. Pri bolnikih z delnim

pomanjkanjem DPD obstaja povečano tveganje za hudo in potencialno življenje ogrožajočo toksičnost. Za zmanjšanje te toksičnosti je treba razmisliti o zmanjšanem začetnem odmerku. Pomanjkanje DPD je treba obravnavati kot parameter, ki ga je treba upoštevati skupaj z drugimi rutinskimi ukrepi za zmanjšanje odmerka. Začetno zmanjšanje odmerka lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja. Če ni resne toksičnosti, se lahko ob skrbnem spremljanju bolnika nadaljnje odmerke poveča.

Testiranje na pomanjkanje DPD

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Teysuno je priporočljivo fenotipsko in/ali genotipsko testiranje, kljub negotovosti glede optimalnih metodologij testiranja pred zdravljenjem. Upoštevati je treba ustrezne klinične smernice.

Če testiranje pred zdravljenjem ni bilo izvedeno, se testiranje priporoča bolnikom, pri katerih se razmišlja o menjavi drugega fluoropirimidina z zdravilom Teysuno zaradi sindroma roka-noga ali kardiovaskularne toksičnosti. S tem bi ugotovili ali bi fenotip in/ali genotip DPD lahko imel vlogo pri razvoju toksičnosti drugega fluoropirimidina.

Genotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

S testiranjem pred zdravljenjem za redke mutacije gena DPYD lahko prepoznamo bolnike s pomanjkanjem DPD.

Štiri različice DPYD, in sicer c.1905+1G>A [znana tudi kot DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3, lahko povzročijo popolno odsotnost ali zmanjšanje encimske aktivnosti DPD. Tudi druge redke različice so lahko povezane s povečanim tveganjem za hudo ali življenje ogrožajočo toksičnost.

Znano je, da nekatere homozigotne in sestavljene heterozigotne mutacije v lokusu gena DPYD (npr. kombinacije zgornjih štirih različic z vsaj enim alelom c.1905+1G>A ali c.1679T>G) povzročijo popolno ali skoraj popolno odsotnost encimske aktivnosti DPD.

Bolniki z določenimi heterozigotnimi različicami DPYD (vključno z različicami c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) imajo med zdravljenjem s fluoropirimidini povečano tveganje za hudo toksičnost.

Pogostost heterozigotnega genotipa c.1905+1G>A v genu DPYD pri belcih znaša okrog 1%, pogostnost različice c.2846A>T je 1,1 %, različice c.1236G>A/HapB3 2,6–6,3% in različice c.1679T>G 0,07–0,1%.

Podatkov o pogostosti teh štirih različic DPYD v drugih populacijah razen belcev je malo. Trenutno za te štiri različice DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) velja, da so v populacijah afriškega (afriškoameriškega) in azijskega porekla praktično odsotne.

Fenotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

Za fenotipsko karakterizacijo pomanjkanja DPD se priporoča merjenje predterapevtskih krvnih koncentracij endogenega substrata DPD, uracila (U), v plazmi.

Zvišane koncentracije uracila pred zdravljenjem so povezane s povečanim tveganjem za toksičnost. Kljub negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno in delno pomanjkanje DPD, je treba koncentracijo uracila v krvi ≥ 16 ng / ml in <150 ng / ml obravnavati kot pokazatelj delnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s povečanim tveganjem za toksičnost fluoropirimidinov. Koncentracijo uracila v krvi ≥ 150 ng / ml je treba obravnavati kot pokazatelj popolnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s tveganjem za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost fluoropirimidinov.

Mikrosatelitska nestabilnost (MSI)

Pri bolnikih, ki imajo rak želodca in MSI, še niso izvedli nobenih študij za zdravilo Teysuno. Pri bolnikih z rakom želodca povezava med občutljivostjo za 5-FU in vrednostjo MSI ni jasna, povezava med zdravilom Teysuno in vrednostjo MSI pri raku želodca pa je neznana.

Intoleranca za glukozo/galaktozo oziroma malabsorpcija glukoze/galaktoze

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Drugi peroralni fluorpirimidini

Za primerjavo zdravila Teysuno z drugimi peroralnimi 5-FU učinkovinami niso bila opravljena klinična preskušanja. Zato zdravila Teysuno ni mogoče uporabiti kot nadomestka za druga peroralna zdravila 5-FU.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja pri odraslih ali otrocih niso izvedli.

Brivudin

Opisali so klinično pomembno medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecitabinom, 5-fluorouracilom in tegafurjem), ki je rezultat brivudinovega zaviranja dihidropirimidin-dehidrogenaze. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidina, je lahko smrtno. Brivudina zato ne smemo uporabljati skupaj s kapecitabinom (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku kapecitabina.

Drugi fluoropirimidini

Sočasna uporaba drugih fluoropirimidinov, kot so kapecitabin, 5-FU, tegafur in flucitozin, lahko povzroči aditivne toksične učinke, poleg tega pa je kontraindicirana. Minimalna doba izpiranja, ki se priporoča med uporabo zdravila Teysuno in uporabo drugih fluoropirimidinov, je 7 dni. Doba izpiranja, opisana v povzetku glavnih značilnosti drugih zdravil, ki vsebujejo fluoropirimidine, se uvede, če naj bi se zdravilo Teysuno uporabilo po uporabi drugih zdravil, ki vsebujejo fluoropirimidine.

Inhibitorji CYP2A6

Ker je CYP2A6 glavni encim, odgovoren za pretvorbo tegafurja v 5-FU, je treba preprečiti sočasno uporabo znanega inhibitorja CYP2A6 in zdravila Teysuno, saj bi to lahko zmanjšalo učinkovitost zdravila Teysuno (glejte poglavje 5.2).

Folinat/folinska kislina

Podatki o sočasni uporabi folinske kisline in zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom niso na voljo. Presnovki folinata/folinske kisline oblikujejo trikomponentno zmes s timidilatno sintazo in fluorodeoksiuridin monofosfatom (FdUMP), kar lahko poveča citotoksičnost snovi 5-FU. Za folinsko kislino je znano, da povečuje aktivnost snovi 5-FU, zato se priporoča previdnost.

Nitroimidazoli, vključno z metronidazolom in mizonidazolom

Podatki o sočasni uporabi nitroimidazolov in zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom niso na voljo. Nitroimidazoli lahko zmanjšajo očistek 5-FU in zato povišajo ravni 5-FU v plazmi. S sočasno uporabo se lahko poveča toksičnost zdravila Teysuno, zato se priporoča previdnost.

Metotreksat

Podatki o sočasni uporabi metotreksata in zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom niso na voljo. Metotreksat poliglutamata zavira timidilno sintazo in dihidrofolat reduktazo, kar lahko poveča citotoksičnost 5-FU. S sočasno uporabo se lahko poveča toksičnost zdravila Teysuno, zato se priporoča previdnost.

Klozapin

Podatki o sočasni uporabi klozapina in zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom niso na voljo. Zaradi morebitnih aditivnih farmakodinamskih učinkov (mielotoksičnost) se priporoča previdnost, saj se zaradi sočasne uporabe lahko povečata nevarnost in stopnja resnosti hematološke toksičnosti zdravila Teysuno.

Cimetidin

Podatki o sočasni uporabi cimetidina in zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom niso na voljo. S sočasno uporabo se lahko zmanjša očistek in zato poviša raven 5-FU v plazmi. S sočasno uporabo se lahko poveča toksičnost zdravila Teysuno, zato se priporoča previdnost.

Kumarinski antikoagulant

Zdravilo Teysuno je povečalo aktivnost kumarinskega antikoagulanta. S sočasno uporabo zdravila Teysuno in kumarinskega antikoagulanta se lahko poveča nevarnost krvavitve, zato se priporoča previdnost (glejte poglavje 4.4).

Fenitoin

Fluoropirimidini lahko, če se uporabljajo sočasno s fenitoinom, povečajo koncentracijo fenitoina v plazmi, kar povzroči fenitoino toksičnost. Če se zdravilo Teysuno in fenitoin uporabljata sočasno, se priporoča redno spremljanje ravni fenitoina v krvi/plazmi. Če je indicirano, prilagodite odmerek fenitoina v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za fenitoin. Če nastopi fenitoina toksičnost, je treba sprejeti ustrezne ukrepe.

Drugo

Na osnovi nekliničnih podatkov lahko alopurinol zmanjša protitumorsko delovanje zaradi zaviranja fosforilacije 5-FU. Sočasno uporabo z zdravilom Teysuno je treba preprečiti.

Hrana

Pri uporabi zdravila Teysuno ob obroku se je zmanjšala izpostavljenost za oteracil in gimeracil, in sicer z izrazitejšim učinkom pri oteracilu kot pri gimeracilu (glejte poglavje 5.2). Zdravilo se jemlje z vodo in najmanj 1 uro pred obrokom ali 1 uro po obroku (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da naj med zdravljenjem s tem zdravilom ustrezno poskrbijo za preprečevanje zanositve.

Tako moški kot ženske morajo poskrbeti za učinkovito kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem z zdravilom Teysuno in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja.

Nosečnost

Zdravilo Teysuno je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Poročali so o nekaj kliničnih primerih nenormalnosti ploda. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Tako kot pri drugih fluoropirimidinih je tudi uporaba zdravila Teysuno povzročila smrtnost zarodkov in teratogenost pri živalih (glejte poglavje 5.3). Če bolnica zanosi med prejemanjem zdravila Teysuno, je treba zdravljenje prekiniti, bolnico pa opozoriti na potencialna tveganja za zarodek. Priporoča se genetsko svetovanje.

Dojenje

Zdravilo Teysuno je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se Teysuno/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje zdravila Teysuno/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Teysuno je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o učinku zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom na plodnost pri človeku ni na voljo. Neklinične študije so pokazale, da zdravilo Teysuno ni vplivalo na plodnost samcev ali samic pri podganah (glejte poglavje 5.3).

Glede vpliva cisplatina na plodnost, nosečnost in dojenje si oglejte povzetek glavnih značilnosti za cisplatin.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Teysuno ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, kajti pogosti neželeni učinki zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom so utrujenost, omotica, zamegljen vid in navzea.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celotni varnostni profil zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom temelji predvsem na podatkih iz kliničnih študij o 593 bolnikih z napredovalim rakom želodca ob upoštevanju te sheme. Poleg tega se upoštevajo izkušnje z zdravilom po začetku trženja pri več kot 866.000 azijskih (večinoma japonskih) bolnikih.

Pri 593 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, so bili najpogostejši hudi neželeni učinki (stopnja 3 ali višja stopnja, s pogostnostjo najmanj 10 %) nevtropenija, anemija in utrujenost.

Tabularičen seznam neželenih učinkov

Za razvrstitev neželenih učinkov po njihovi pogostnosti se uporabljajo naslednje oznake: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Oznake za zelo pogoste, pogoste in občasne neželene učinke se nanašajo na 593 bolnikov, ki so prejeli zdravljenje Teysuno v kombinaciji s cisplatinom v kliničnih študijah. Oznake za klinično pomembne redke in zelo redke neželene učinke se nanašajo na postmarketinški nadzor pri 866.000 bolnikih v Aziji (večinoma Japoncih), ki so bili deležni zdravljenja na osnovi zdravila Teysuno. Vsak izraz je prikazan samo v kategoriji, ki je zanj najbolj značilna; znotraj vsake skupine pogostnosti pa so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 9: Neželeni učinki, navedeni po padajoči resnosti znotraj vsake skupine pogostnosti

Organski sistem ^a	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki/zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni			nevtropenična sepsa, septični šok, sepsa, infekcija, pnevmonija, bakteriemija, okužba dihal, okužba zgornjih dihal, akutni pielonefritis, okužba sečil, faringitis, nazofaringitis, rinitis, okužba zob, kandidoza, oralni herpes, rinitis, paronihija, furunkel	reaktivacija hepatitisa B
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			krvavitev tumorja, bolečine pri raku	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, anemija, trombotopenija	febrilna nevtropenija, limfopenija	pancitopenija, podaljšan protrombinski čas, povečano mednarodno normalizirano razmerje, hipoprotrombinemija, skrajšan protrombinski čas, granulocitoza, levkocitoza, eozinofilija, limfocitoza, zmanjšano število monocitov, povečano število monocitov, trombocitemija	diseminirana intravaskularna koagulacija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			adrenalna krvavitev	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	dehidracija, hipokaliemija, hiponatriemija, hipokalciemija, hipomagneziemija, hypoalbuminemija, hiperkaliemija	hiperglikemija, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišana laktat-dehidrogenaza v krvi, hipofosfatemija, hipermagneziemija, protin, hipoproteinemija, hiperglobulinemija, hiperlipidemija, zmanjšan oralni vnos	
Psihiatrične motnje		nespečnost	zmedenost, nemir, osebnostna motnja, halucinacije, depresija, tesnoba, zmanjšan libido, motnje spolne funkcije	
Bolezni živčevja	periferna nevropatija	omotica, glavobol, disgevizija	cerebrovaskularni incident, cerebelarna infarkcija, cerebrovaskularne motnje, konvulzija, ishemična kap, sinkopa, hemipareza, afazija, ataksija, metabolična encefalopatija, izguba zavesti, akustični nevritis, motnje spomina, motnje ravnotežja, somnolenca, tremor, agevizija, parozmija, pekoč občutek, mravljinčenje,	levkoencefalopatija, anozmija

Organski sistem^a	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki/zelo redki
Očesne bolezni		motnje vida, lakrimalne motnje, vnetje očesnih veznic, očasne motnje, bolezni roženice ^b	očesna alergija, ptoza veke, eritem veke,	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		slušna okvara, gluhost	vertigo, zamašitev ušesa, neprijeten občutek v ušesu	
Srčne bolezni			srčno popuščanje, akutni miokardni infarkt, infarkt, perikardialni izliv, atrijska fibrilacija, angina pectoris, fibrilacija srca, tahikardija, palpitacije	
Žilne bolezni		hipotenzija, globoka venska tromboza, hipertenzija,	tromboza ilialne arterije, hipovolemični šok, tromboza arterij v okončinah, tromboza, zardevanje, tromboza medenične vene, tromboflebitis, flebitis, površinski flebitis, ortostatska hipotenzija, hematoma, hiperemija, naval vročine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, epistaksa, kolcanje, kašelj	pljučna embolija, krvavitev v respiratornem traktu, dispneja ob naporu, faringolaringealna bolečina, rinoreja, faringealni eritem, alergijski rinitis, disfonija, produktivni kašelj, kongestija nosne sluznice	Intersticijska bolezen pljuč
Bolezni prebavil	driska, bruhanje, navzea, zaprtost	gastrointestinalna krvavitev, stomatitis, gastrointestinalno vnetje, flatulenca, bolečine v trebuhu, disfagija, neprijeten občutek v trebuhu, dispepsija, suha usta	gastrointestinalna perforacija, ezofagitis, gastrointestinalna okužba, ileus, gastrointestinalna obstrukcija, ascites, edem ustnic, ezofagealni spazem, želodčna razjeda, gastroezofagealna refluksna bolezen, refluksni gastritis, retroperitonealna fibroza, prebavne motnje, analna krvavitev, hemoroidi, povečano izločanje slin, draženje na bruhanje, delovanje žlez slinavk, heilitis, aerofagija, spahovanje, glosodinija, bolečina v ustih, motnje krhkost zob	akutni pankreatitis, vnetje terminalnega ileuma
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hiperbilirubinemija, povečana alanin-aminotransferaza, povečana aspartat-aminotransferaza	nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije, povečana gama-glutamil-transferaza	akutna odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		palmarno-plantarna eritrodisestezija, izpuščaj, hiperpigmentacija kože, suha koža, pruritus, alopecija	eksfoliativni izpuščaj, luščenje kože, nekrotični migratorni eritem, krvavi mehur, alergijski dermatitis, kožna reakcija, akneiformni dermatitis, eritem, hitrejši pojav modric, purpura, hiperhidroza, nočno potenje, atrofija nohtov, motnje pigmentacije, obarvanje kože, hipertrichoza	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, občutljivostne reakcije na svetlobo, spremembe nohtov

Organski sistem ^a	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki/zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina	mišični spazmi, artralgijska bolečina v okončinah, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, bolečina v kosteh, otekanje sklepov, neprijeten občutek v okončinah, napetost mišic, mišična oslabelost	rabdomioliza
Bolezni sečil		odpoved ledvic, zvišanje kreatinina v krvi, zmanjšanje hitrosti glomerularne filtracije, zvišana sečnina v krvi	toksična nefropatija, oligurija, hematurija, ledvična okvara, polakisurija, znižanje kreatinina v krvi, zvišanje kreatinina v krvi	
Motnje reprodukcije in dojk			erektilna disfunkcija, občutljivost dojk, bolečina v prsni bradavicah	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, astenija	vnetje sluznice, pireksija, zmanjšanje telesne mase, periferni edemi, mrzlica	odpoved več organov, znižan indeks zmogljivosti, bolečina, edemi, bolečina v prsnem košu, stiskanje v prsnem košu, generaliziran edem, edem obraza, lokalno otekanje, lokaliziran edem, povečanje telesne mase, zgodnja sitost, občutek mraza, reakcija na mestu injiciranja, slabo počutje	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			kontuzija, napaka pri predpisovanju zdravila	
^a Neželeni učinki v razpredelnici organskih sistemov so razvrščeni v organske sisteme glede na ustrezno klinično stanje v zvezi s ciljnim organom. Različni izrazi, ki jih priporoča MedDRA in ki označujejo podobno klinično stanje, so bili združeni v en sam izraz. ^b vključno z okvaro epitela roženice, erozijo roženice, lezijo roženice, motnostjo roženice, perforacijo roženice, keratitisom, keratitis punctata, ulcerativim keratitisom, pomanjkanjem limbalnih matičnih celic, zmanjšano ostrino vida, okvaro vida, zamegljenim vidom.				

Druge klinične študije z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom

Čeprav so bili odmerki in sheme odmerjanja, ki so se uporabljali v študijah zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, opravljenih na Japonskem, drugačni od te sheme, je bil varnostni profil pri teh študijah podoben, saj so med najpogostejše toksične učinke spadali hematološka in gastrointestinalna toksičnost ter utrujenost in anoreksija.

Izkušnje s postmarketinškim nadzorom pri bolnikih, ki imajo rak želodca

Varnostni profil zdravila Teysuno v študijah o postmarketinškem nadzoru varnosti na Japonskem pri 4.177 bolnikih z napredujočim rakom želodca, zdravljenih z zdravilom Teysuno, je bil v glavnem podoben profilu, ki je bil opažen pri tej shemi in v japonskih študijah o registraciji (glavni toksični učinki so bili levkocitopenija, anoreksija in navzea/bruhanje).

Varnost zdravila Teysuno pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, pri katerih ni mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim fluoropirimidinom zaradi sindroma raka-noga ali kardiovaskularne toksičnosti

V podskupini 53 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, je v kohortni študiji, ki je vključevala 200 bolnikov z različnimi čvrstimi tumorji, večina teh bolnikov z metastatskim rakom

debelega črevesa in danke (92 %), ki so razvili kardiotoksičnost med kemoterapijo s kapecitabinom ali 5-FU, lahko varno prešla na zdravljenje s tegafurjem (S-1) in nadaljevala zdravljenje. Pri tem so ponavljajočo se kardiotoksičnost (stopnje 1) opazili pri 8 %. Drugi neželeni učinki med zdravljenjem s S-1 v tej podskupini, so vključevali hematološko toksičnost stopnje 3 – 4 pri 8 % in nehematološke neželene dogodke stopnje 2 – 4 pri 36 % bolnikov (nevropatija 15 %, okužba 7 %, tromboembolični dogodek 6 %, driska 4 %, navzea 2 %, sindrom roka-noga 2 %).

V retrospektivni kohortni študiji, ki je vključevala 47 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke iz nizozemskega registra bolnikov z rakom debelega črevesa in danke (Dutch colorectal cancer registry - PLCRC), ki so prešli na S-1 zaradi sindroma roka-noga (n = 36) ali kardiotoksičnosti (n = 10), povzročenih s kapecitabinom, je prišlo med zdravljenjem s S-1 do zmanjšanja resnosti sindroma roka-noga ali pa je ta popolnoma izginil. Pri nobenem od 10 bolnikov, ki so zaradi neželenih dogodkov na srcu prešli na S-1, niso poročali o ponovitvi kardiotoksičnosti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Očesna toksičnost

Izrazi za očesno toksičnost, povezano z zdravljenjem, so bili razvrščeni, kot sledi. Zmanjšanje ostrine vida je bil edini neželeni učinek stopnje 3 ali višje stopnje.

- Motnje vida vključujejo neželene učinke, ki se nanašajo na zamegljen vid, diplopijo, fotopsijo, zmanjšanje ostrine vida in slepoto.
- Lakrimalne motnje vključujejo neželene učinke, ki se nanašajo na povečano solzenje, suhe oči in pridobljeno dakriostenozo.
- Očesna obolenja vključujejo neželene učinke, ki se nanašajo na očesni pruritus, očesno hiperemijo, draženje oči, druge očesne motnje in občutek tujka v očesu.

Nevropatija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, so poročali o centralni in periferni nevropatiji. Izraz periferna nevropatija vključuje naslednje neželene učinke, o katerih so poročali: periferno senzorično nevropatijo, parestezijo, hipestezijo, periferno nevropatijo, polinevropatijo, nevrotoksičnost in disestezijo.

Posebne populacije

Starejši (glejte poglavje 4.2)

Primerjava varnosti, izvedena med 71 bolniki, starimi 70 let ali več (starejši), in 450 bolniki, starimi manj kot 70 let, ki so bili zdravljeni z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, v študiji FLAGS je pokazala, da so pogostnost vseh neželenih učinkov stopnje 3 ali višje stopnje (62 % proti 52 %), pogostnost vseh resnih neželenih učinkov (30 % proti 19 %) in količnik predčasnega umika tako zdravila Teysuno kot cisplatina zaradi neželenih učinkov (21 % proti 12 %) višji pri bolnikih, starih 70 let ali več. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da izpostavljenost za 5-FU prav tako narašča z leti, toda obseg povečanja je bil v okviru individualne variabilnosti. Te spremembe, ki nastopijo z leti, so bile povezane s spremembami v ledvični funkciji, izmerjenimi z vrednostjo očistka kreatinina (glejte poglavje 5.2).

Spol

V študiji FLAGS ni bilo klinično pomembnih razlik glede varnosti med moškimi (N = 382) in ženskami (N = 139).

Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.2)

Primerjava 218 bolnikov z blago izhodiščno ledvično okvaro (CrCl 51–80 ml/min) in 297 bolnikov z normalno izhodiščno ledvično funkcijo (CrCl > 80 ml/min), zdravljenih z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, v študiji FLAGS je pokazala, da med bolniki z blago ledvično okvaro in bolniki z normalno ledvično funkcijo ni bilo klinično pomembnih razlik glede varnosti.

V študiji, izvedeni med bolniki z ledvično okvaro, so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v vseh ciklih in vseh kohortah, diareja (57,6 %), navzea (42,4 %), bruhanje (36,4 %), utrujenost (33,3 %) in anemija (24,2 %). V tej študiji so 7 bolnikov z zmerno ledvično okvaro zdravili z 20 mg/m² zdravila Teysuno dvakrat na dan, 7 bolnikov s hudo ledvično okvaro pa z 20 mg/m² zdravila Teysuno enkrat na dan. V prvem ciklu pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro niso opazili toksičnosti, zaradi katere bi bilo treba omejiti odmerke. Incidenca neželenih učinkov bolezni krvi in limfatičnega sistema, ki so jih opazili v vseh ciklih pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro, je bila 28,6- oziroma 44,4-odstotna. Na začetku 12. cikla so pri enem bolniku s hudo ledvično odpovedjo zaradi neželenega učinka (diareje 2. stopnje) v 11. ciklu odmerke zmanjšali na 13,2 mg/m² enkrat na dan.

Pediatrična populacija

Pri otrocih niso izvedli študij, ki bi zdravilo Teysuno proučevale samostojno ali v kombinaciji s cisplatinom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji enkratni odmerek zdravila Teysuno je bil 1400 mg; pri tem bolniku se je pojavila levkopenija (stopnja 3). Pojavne oblike akutnega prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, vključujejo navzeo, bruhanje, drisko, mukozitis, gastrointestinalno draženje, krvavitev, depresijo kostnega mozga in okvaro respiratorne funkcije. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora vključevati standardne terapevtske in podporne medicinske postopke, ki so namenjeni zdravljenju trenutnih kliničnih simptomov in preprečevanju nadaljnjih zapletov.

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična zdravila, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC53.

Mehanizem delovanja

Teysuno je zdravilo proti raku iz skupine fluoropirimidinov za peroralno uporabo. Gre za fiksno kombinacijo odmerkov treh zdravilnih učinkovin: tegafurja, ki se po absorpciji pretvori v antikancerogeno snov 5-FU; gimeracila, inhibitorja dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), ki preprečuje razgradnjo snovi 5-FU v telesu, in oteracila, inhibitorja orotat fosforiboziltransferaze (OPRT), ki zmanjšuje aktivnost snovi 5-FU pri normalni gastrointestinalni sluznici. Kombinacija tegafurja, gimeracila in oteracila je določena z optimalnim molarim razmerjem 1 : 0,4 : 1, s katerim se zagotavlja izpostavljenost za 5-FU in tako ohranja protitumorsko delovanje ob zmanjšani toksičnosti, povezani s samo snovjo 5-FU.

Tegafur je predzdravilo snovi 5-FU z dobro peroralno biološko uporabnostjo. Tegafur se po peroralni uporabi postopno pretvori v 5-FU *in vivo*, v glavnem z delovanjem encima CYP2A6 v jetrih. Snov 5-FU presnavlja jetrni encim DPD. 5-FU se aktivira v celicah s fosforilacijo v aktivni presnovek, 5-fluoro-deoksiuridin-monofosfat (FdUMP). FdUMP in reducirani folat sta vezana na timidilato sintazo, iz česar nastane trikomponentni kompleks, ki zavira sintezo DNA. Poleg tega je 5-fluorouridin-trifosfat (FUTP) vgrajen v RNA, kar povzroča motnje delovanja RNA.

Gimeracil zavira presnovo snovi 5-FU, tako da reverzibilno in selektivno zavira DPD, primarni encim, odgovoren za presnovo 5-FU, s čimer je mogoče doseči večjo koncentracijo snovi 5-FU v plazmi ob uporabi manjšega odmerka tegafurja.

Po peroralni uporabi se je oteracil z visokimi koncentracijami porazdelil v normalno tkivo gastrointestinalnega trakta, medtem ko je bilo v krvnem in tumorskem tkivu opaziti znatno nižje koncentracije pri študijah na živalih.

Farmakodinamski učinki

Pri študiji višanja odmerkov, v kateri je bila opravljena primerjava tolerance za 5-FU v zdravilu Teysuno in tegafur + gimeracil (brez oteracila), ni bilo mogoče doseči velikosti odmerka 25 mg/m² brez oteracila zaradi pojava toksičnih učinkov, ki omejujejo odmerek (driska stopnje 3 pri dveh bolnikih in kardiorespiratorni zastoj pri enem bolniku), pri kombinaciji tegafur + gimeracil. Farmakokinetični profil za 5-FU je bil v prisotnosti in odsotnosti oteracila podoben.

Povprečna vrednost največje koncentracije snovi 5-FU v plazmi (C_{max}) in površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) sta bili približno 3-krat večji po uporabi zdravila Teysuno kot po uporabi zgolj tegafurja, čeprav je odmerek zdravila Teysuno 16-krat manjši (50 mg tegafurja) v primerjavi s samostojnim odmerkom tegafurja (800 mg), kar se pripisuje gimeracilu, ki zavira DPD. Največjo koncentracijo uracila v plazmi so opazili po 4 urah, v približno 48 urah po odmerjanju pa se je vrnila na izhodiščno raven, kar je pokazalo, da je zaviranje DPD-ja prek gimeracila reverzibilno.

Študija o vplivu zdravila Teysuno na repolarizacijo srca, izvedena pri bolnikih z napredovalim rakom, ustreza opredelitvi negativne študije v skladu s smernicami Mednarodne konference o usklajevanju (ICH). Med absolutnimi vrednostmi intervala QTcF oziroma spremembo od izhodiščnih vrednosti in največjo koncentracijo sestavin zdravila Teysuno v plazmi niso opazili stalne povezave.

Klinična učinkovitost in varnost

Na podlagi študije faze I je bila oblikovana trenutna shema odmerjanja, in sicer z ovrednotenjem kohort za zdravilo Teysuno in cisplatin v odmerkih 30 mg/m² in 60 mg/m² (opaženi toksični učinki, ki omejujejo odmerek (DLT), so bili utrujenost, driska in dehidracija); 25 mg/m² in 60 mg/m², ter 25 mg/m² in 75 mg/m². V zadnji kohorti niso opazili toksičnih učinkov, ki omejujejo odmerek, vendar odmerka cisplatina vseeno niso povečali nad 75 mg/m².

V študiji FLAGS faze III niso ugotovili očitne povezave med 5-FU AUC (kombinacija Teysuno/cisplatin) oziroma koncentracijo 5-FU (kombinacija 5-FU/cisplatin) znotraj 1. cikla in rezultati učinkovitosti glede celokupnega preživetja (OS) ali preživetja brez napredovanja bolezni (PFS).

Pri bolnikih z rakom in poslabšanim delovanjem ledvic so opravili študijo 1. faze za ocenjevanje farmakokinetike sestavin zdravila Teysuno in njihovih presnovkov v primerjavi z bolniki z rakom in normalnim delovanjem ledvic. V tej študiji se je protitumorska učinkovitost merila z najboljšim skupnim odzivom tumorja. Pri večini (70,4 %) bolnikov je bil najboljši odziv stabilna bolezen (glede na oceno raziskovalca z merili RECIST), pri 29,6 % bolnikov pa je bil najboljši skupni odziv napredujoča bolezen. V prvem ciklu zdravljenja niso opazili toksičnosti, zaradi katere bi bilo treba omejiti odmerek.

Napredovali rak želodca

Podatki, pridobljeni iz multicentrične, multinacionalne (izvemši Azijo), randomizirane, nadzorovane, odprte klinične študije faze III (FLAGS), podpirajo uporabo zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom za zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom želodca. V tej študiji so 521 bolnikov naključno izbrali za zdravljenje z zdravilom Teysuno (25 mg/m² peroralno dvakrat dnevno, in sicer 21 dni, ki jim sledi 7-dnevni odmor) in cisplatinom (75 mg/m² z intravenskim infundiranjem enkrat na 4 tedne), 508 bolnikov pa so naključno izbrali za zdravljenje s snovjo 5-FU (1000 mg/m²/24 ur s stalno intravensko infuzijo od 1. do 5. dneva, pri čemer se zdravljenje ponovi vsake 4 tedne) in cisplatinom (100 mg/m² z intravensko infuzijo na 1. dan, pri čemer se zdravljenje ponovi vsake 4 tedne). Značilnosti bolnikov so navedene v Preglednici 10.

Preglednica 10: Demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov v študiji FLAGS

	Teysuno + cisplatin 75 mg/m² (n=521)	5-FU + cisplatin 100 mg/m² (n=508)
Spol, n (%)		
Moški	382 (73)	347 (68)
Ženske	139 (27)	161 (32)
Starost v letih		
Mediana (razpon)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
Belci	447 (86)	438 (86)
Črnci ali Afroameričani	5 (1.0)	7 (1.4)
Azijci	4 (0.8)	4 (0.8)
Ameriški Indijanci ali domorodci	4 (0.8)	6 (1.2)
Aljaske		
Drugi	61 (12)	53 (10)
Indeks zmogljivosti ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Mesto primarne lezije, n (%)		
Želodec	438 (84)	417 (82)
Gastroezofagealna junksija	82 (16)	88 (17)
Oboje	1 (0.2)	3 (0.6)
Metastatska bolezen, n (%)		
2 ali več metastatskih mest	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Primarni končni rezultat glede celokupnega preživetja pri zdravilu Teysuno v kombinaciji s cisplatinom ni bil slabši kot pri 5-FU v kombinaciji s cisplatinom (glejte Preglednico 11). Ob izvedbi primarne analize je mediana spremljanja glede celokupnega preživetja pri celotni skupini bolnikov znašala 18,3 meseca.

Preglednica 11: Celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni v študiji FLAGS

Končna točka Populacija	Teysuno + cisplatin		5-FU + cisplatin		Razmerje tveganja (95- % IZ)
	n	Mediana (95-% IZ), meseci	n	Mediana (95-% IZ), meseci	
Celokupno preživetje					
Namen zdraviti	527	8,5 (7,9; 9,3)	526	7,9 (7,2; 8,5)	0,94 (0,82; 1,07)
Celotna skupina bolnikov	521	8,6 (7,9; 9,5)	508	7,9 (7,2; 8,5)	0,92 (0,80; 1,05)
Preživetje brez napredovanja bolezni					
Celotna skupina bolnikov	521	4,8 (4,0; 5,5)	508	5,5 (4,4; 5,8)	0,99 (0,86; 1,14)

IZ = interval zaupanja; Celotna skupina bolnikov = vsi naključno izbrani in zdravljeni bolniki, analizirani glede na razporeditev (populacija primarne analize)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom

Teysuno za vse podskupine pediatrične populacije z adenokarcinomom želodca (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Metastatski rak debelega črevesa in danke po prehodu na zdravljenje z zdravilom Teysuno, ko ni bilo mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim flupropirimidinom zaradi sindroma roka-noga ali kardiovaskularne toksičnosti.

V evropski kohortni študiji z 200 bolniki, ki so zaradi kardiotoksičnosti prešli iz zdravljenja na osnovi 5-FU ali kapecitabina na zdravljenje z zdravilom Teysuno, je podskupina bolnikov (n = 53) imela metastatski rak debelega črevesa in danke. V tej podskupini bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke je večina bolnikov (92 %) lahko varno prešla na zdravljenje z zdravilom Teysuno in nadaljevala zdravljenje ne glede na kombinacijo zdravljenja, pri čemer so ponovitev kardiotoksičnosti opazili pri 8 % (vse so bile stopnje 1). S prehodom je 100 % bolnikov uspelo dokončati načrtovano kemoterapijo. Poleg tega je bila pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke mediana skupnega časa preživetja 26 mesecev (95 % IZ 22-31), s 5-letno stopnjo preživetja 12 %.

Retrospektivna kohortna študija je vključevala 47 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke iz nizozemskega registra bolnikov z rakom debelega črevesa in danke (Dutch colorectal cancer registry - PLCRC), ki so prešli na S-1, zaradi sindroma roka-noga (n = 36) ali kardiotoksičnosti (n = 10), ki ju je povzročilo zdravljenje s kapecitabinom. Mediana časa od začetka zdravljenja s kapecitabinom do prvega dokumentiranega napredovanja bolezni po uvedbi zdravljenja s S-1, je bila 414 dni (95 % interval zaupanja 332 – 568 dni).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika (PK) enkratnega in večkratnega odmerjanja zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom je bila ovrednotena v treh študijah. Izvedli so 18 dodatnih PK-študij, pri katerih je upoštevna shema zdravljenja pomenila samostojno zdravljenje. Vse študije so izvedli z bolniki z rakom.

Absorpcija

Po uporabi enkratnega odmerka 50 mg zdravila Teysuno (izraženo z vsebnostjo tegafurja) pri moških (približno 30 mg/m² na osnovi telesne površine od 1,56 do 2,10 m² za tipičnega bolnika; N = 14) je mediana T_{max} za sestavine zdravila Teysuno tegafur, gimeracil in oteracil znašala 0,5, 1,0 in 2,0 ure, in sicer v tem zaporedju, povprečje ± standardni odklon (SD) AUC_{0-inf} in C_{max} pa 14595 ± 4340 ng.hr/ml in 1762 ± 279 ng/ml za tegafur, 1884 ± 640 ng.hr/ml in 452 ± 102 ng/ml za gimeracil ter 556 ± 281 ng.hr/ml in 112 ± 52 ng/ml za oteracil. Mediana T_{max} za 5-FU je znašala 2,0 ure, povprečje AUC_{0-inf} in C_{max} pa 842 ± 252 ng.hr/ml in 174 ± 58 ng/ml. Vrednosti za tegafur, gimeracil, oteracil in 5-FU so bile izmerljive 10 ur po odmerku. Po uporabi odmerkov 30 mg/m² se vzpostavi stanje dinamičnega ravnovesja za tegafur, gimeracil in oteracil, in sicer najpozneje na 8. dan.

Po večkratnem odmerjanju (30 mg/m², izraženo z vsebnostjo tegafurja, dvakrat dnevno v obdobju 14 dni; N = 10) je mediana T_{max} za tegafur, gimeracil in oteracil znašala 0,8, 1,0 in 2,0 ure, in sicer v tem zaporedju, ustrezno povprečje ± SD AUC_(0-12h) in C_{max} pa 19967 ± 6027 ng.hr/ml in 2970 ± 852 ng/ml za tegafur, 1483 ± 527 ng.hr/ml in 305 ± 116 ng/ml za gimeracil ter 692 ± 529 ng.hr/ml in 122 ± 82 ng/ml za oteracil. Mediana T_{max} za 5-FU je znašala 2,0 ure, povprečje AUC_(0-12h) in C_{max} pa 870 ± 405 ng.hr/ml in 165 ± 62 ng/ml, in sicer v tem zaporedju.

Pri uporabi zdravila Teysuno na poln želodec se je AUC_{0-inf} za oteracil zmanjšal za približno 71 % in za gimeracil za približno 25 % v primerjavi z uporabo na tešče. S sočasno uporabo inhibitorja protonske črpalke (PPI) se je zmanjšal vpliv hrane na farmakokinetični profil za oteracil, toda ne dovolj, da bi se vpliv hrane v celoti nevtraliziral. Opazili so 15-odstotno zmanjšanje vrednosti AUC_{0-inf} za 5-FU pri uporabi na poln želodec v primerjavi z uporabo na tešče, izpostavljenost za tegafur pa se s hrano ni spremenila (to dokazuje odsotnost vpliva hrane).

Povprečje AUC_{0-inf} in C_{max} za 5-FU je znašalo približno 3-krat več pri uporabi zdravila Teysuno (50

mg, izraženo z vsebnostjo tegafurja) kot pri samostojni uporabi tegafurja (800 mg), medtem ko sta bili vrednosti AUC_{0-inf} in C_{max} za 5-FU presnovek α -fluoro- β -alanine (FBAL) približno 15- do 22-krat nižji pri uporabi zdravila Teysuno kot pri uporabi tegafurja.

Zdravilna učinkovina zdravila Teysuno oteracil ni vplivala na farmakokinetični profil za 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL ali uracil. Sestavina gimeracil ni vplivala na farmakokinetični profil za tegafur.

Porazdelitev

Oteracil, gimeracil, 5-FU in tegafur so bili 8,4-, 32,2-, 18,4- in 52,3-odstotno vezani na proteine, in sicer v tem zaporedju. Vezava na proteine v človeškem serumu ni bila odvisna od koncentracije v mejah med 0,1 in 1,0 μ g/ml za oteracil, gimeracil in 5-FU ter med 1,2 in 11,8 μ g/ml za tegafur.

Kliničnih podatkov o porazdelitvi radioaktivno označenih sestavin zdravila Teysuno ni. Čeprav ni na voljo nobenih intravenskih podatkov za zdravilo Teysuno pri ljudeh, je mogoče na grobo oceniti volumen porazdelitve na podlagi navideznega volumna porazdelitve in podatkov o izločanju z urinom, namreč kot 16 l/m² za tegafur, 17 l/m² za gimeracil in 23 l/m², za oteracil.

Biotransformacija

Glavna presnovna pot za tegafur poteka prek pretvorbe v 5-FU z encimom CYP2A6 v jetrih, medtem ko je gimeracil stabilen v homogenatu človeških jeter (frakcija S9) z adenzin 3'-fosfat 5'-fosfosulfat litijevo soljo (PAPS; kofaktor za sulfotransferazo) ali nikotinamid adenin dinukleotid fosfatom (NADPH). Glede na rezultate *in vitro* študij del oteracila po neencimski poti razpade v 5-azauracil (5-AZU) v želodčni tekočini, nato pa se pretvori v cianurično kislino (CA) v prebavnem traktu. 5-AZU in CA ne zavirata aktivnosti encima OPRT. V jetrih se zaradi majhne prepustnosti presnavlja samo majhna količina oteracila.

In vitro ovrednotenje je ob uporabi človeških jetrnih mikrosomov pokazalo, da niti tegafur niti gimeracil niti oteracil niso izkazali pomembnih zaviralnih učinkov na aktivnost encimov za citokrom P450, testirane izooblike (npr. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4).

In vitro ovrednotenje je ob uporabi primarnih kultur človeških hepatocitov pokazalo, da so imeli tegafur (0,7-70 μ M), gimeracil (0,2-25 μ M) in oteracil (0,04-4 μ M) majhen pospeševalni učinek na presnovne aktivnosti encimov CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4/5, ali pa ga sploh niso imeli.

S koncentracijo uracila v plazmi so ocenili aktivnost encima DPD v kliničnih študijah, vendar niso opazili izrazitih sprememb v koncentraciji uracila v plazmi po uporabi enkratnega odmerka 800 mg tegafurja, medtem ko se je koncentracija uracila v plazmi znatno povečala po uporabi enkratnega odmerka 50 mg zdravila Teysuno (to prikazuje, da gimeracil zavira DPD). Tako po enkratnem odmerku (50 mg) kot po večkratnem odmerjanju (30 mg/m² dvakrat dnevno) zdravila Teysuno pri moških so največje koncentracije uracila, ki prikazujejo zaviranje encima DPD, opazili približno 4 ure po odmerku. Zaviranje, ki so ga opazili po enkratnem odmerku oziroma po večkratnem odmerjanju, je bilo podobno. Koncentracija uracila v plazmi se je na izhodiščno raven vrnila približno 48 ur po odmerjanju, kar je pokazalo, da je zaviranje DPD-ja prek gimeracila reverzibilno.

Izločanje

Pri moških je bil navidezni končni razpolovni čas izločanja ($T_{1/2}$) snovi 5-FU, ugotovljen po uporabi zdravila Teysuno (vsebuje tegafur, predzdravilo snovi 5-FU), daljši (približno 1,6–1,9 ure) kot tisti, o katerem so predhodno poročali po intravenski uporabi snovi 5-FU (10–20 minut). Po enkratnem odmerku zdravila Teysuno so vrednosti $T_{1/2}$ znašale od 6,7 do 11,3 ure za tegafur, od 3,1 do 4,1 ure za gimeracil in od 1,8 do 9,5 ure za oteracil.

Po enkratnem odmerku zdravila Teysuno se je približno 3,8–4,2 % prejetega tegafurja, 65–72 % prejetega gimeracila in 3,5–3,9 % prejetega oteracila v nespremenjeni obliki izločilo z urinom. Med

presnovki se je 9,5–9,7 % prejetega tegafurja izločilo z urinom kot 5-FU in približno 70–77 % kot FBAL, kar ustreza približno 83–91 % prejetega odmerka zdravila Teysuno (skupno tegafur + 5-FU + FBAL). Pri gimeracilu niso opazili nobenega vpliva na ledvični očistek za tegafur, FBAL in 5-FU po uporabi zdravila Teysuno v primerjavi z očistkom po samostojni uporabi tegafurja.

Linearnost/nelinearnost

V japonski študiji faze I, pri kateri so uporabili 5 skupin z odmerki med 25 in 200 mg/telesno maso, so ugotovili povečano izpostavljenost, sorazmerno z odmerkom, za tegafur, gimeracil in oteracil. Vendar je bilo povečanje izpostavljenosti za 5-FU nadsorazmerno glede na povečanje odmerka tegafurja.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

S populacijsko farmakokinetično analizo sestavin zdravila Teysuno in presnovkov so ocenili vpliv različnih dejavnikov, vključno s spolom, starostjo, hrano, narodnostjo (kavkaška v primerjavi z azijsko) ter ledvično in jetrno funkcijo, pri 315 bolnikih. Ledvična funkcija, izražena z očistkom kreatinina, predstavlja primarni dejavnik, ki vpliva na izpostavljenost za gimeracil in 5-FU. Ob zmanjšanem delovanju ledvic se je uravnovežena izpostavljenost za 5-FU povečala. Ta analiza je tudi pokazala, da je trend pri spreminjanju farmakokinetičnih lastnosti zdravila Teysuno, ki so ga opazili ob povečanju starosti, povezan s spremembami v ledvični funkciji, izmerjenimi z očistkom kreatinina.

Ledvična okvara

V študiji faze I o samostojnem zdravljenju z zdravilom Teysuno, v kateri so proučevali farmakokinetične lastnosti učinkovin in presnovkov pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, se je pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CrCl 51–80 ml/min), ki v okviru samostojnega zdravljenja dvakrat dnevno prejemajo enak odmerek (30 mg/m²; največji tolerančni odmerek pri samostojnem zdravljenju) kot bolniki z normalno ledvično funkcijo (CrCl > 80 ml/min), povečalo povprečje AUC_{0-inf} za 5-FU v primerjavi s povprečjem pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (CrCl 30–50 ml/min), ki so dvakrat dnevno prejeli zmanjšan odmerek 20 mg/m², niso opazili izrazitega povečanja povprečja AUC_{0-inf} za 5-FU v primerjavi s povprečjem v normalni skupini. Na podlagi povečane izpostavljenosti za 5-FU pri bolnikih z blago ledvično okvaro v tej študiji in rezultatov simulacije v populacijski farmakokinetični analizi je mogoče sklepati, da bi se z odmerkom 25 mg/m² zdravila Teysuno dvakrat dnevno pri bolnikih z blago ledvično okvaro lahko dosegla podobna koncentracija snovi 5-FU v plazmi kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, ki v okviru samostojnega zdravljenja dvakrat dnevno prejemajo odmerek 30 mg/m², in bolnikih z zmerno ledvično okvaro, ki dvakrat dnevno prejemajo odmerek 20 mg/m².

Po zmanjšanju odmerka zdravila Teysuno 20 mg/m² enkrat na dan v skupini s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min), so bile vrednosti AUC_{0-inf} za 5-FU pri enkratnem odmerku in vrednosti AUC_{0-τ} za 5-FU pri večkratnem odmerjanju približno dvakrat večje v skupini s hudo ledvično okvaro kot v skupini z normalnim delovanjem ledvic, ki je prejela 30 mg/m² dvakrat na dan. Zato se pričakuje, da bo izpostavljenost 5-FU v teh dveh skupinah primerljiva, saj dnevna izpostavljenost pri bolnikih s hudo ledvično okvaro temelji na odmerjanju zdravila Teysuno enkrat na dan, dnevna izpostavljenost 5-FU pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem pa na odmerjanju zdravila Teysuno dvakrat na dan. Treba pa je poudariti, da lahko pri bolnikih s hudo ledvično okvaro izpostavljenost 5-FU niha in je lahko nepričakovano večja zaradi vpliva nihanja ledvičnega delovanja pri teh bolnikih.

Jetrna okvara

Pri vrednostih AUC za 5-FU, tegafur, gimeracil ali oteracil po enkratnem odmerku ali večkratnem odmerjanju zdravila Teysuno 30 mg/m² dvakrat dnevno pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro v primerjavi z bolniki z normalno jetrno funkcijo niso opazili izrazitih razlik. Po enkratnem odmerku so opazili statistično značilno zmanjšanje vrednosti C_{max} za 5-FU in gimeracil v skupini s hudo jetrno okvaro v primerjavi z vrednostjo v normalni skupini, po večkratnem odmerjanju pa te razlike niso opazili.

Etnične razlike

V študiji faze I so proučevali farmakokinetiko pri samostojnem zdravljenju z zdravilom Teysuno pri azijskih (kitajskih/malezijskih) in kavkaških (ZDA) bolnikih. Ob stalno manjši aktivnosti encima CYP2A6 pri azijskih bolnikih je bila vrednost AUC_{0-12} za tegafur višja, čas $t_{1/2}$ pa daljši v azijski skupini v primerjavi s kavkaško skupino. Vrednosti AUC_{0-12} za gimeracil in uracil so bile primerljive med skupinama, kar pomeni, da je bilo zaviranje DPD-ja v azijski in kavkaški skupini podobno. Pri izpostavljenosti za 5-FU niso opazili statistično značilnih razlik med skupinama. Vrednost AUC_{0-12} za oteracil v azijski skupini je približno ustrezala polovici primerljive vrednosti v kavkaški skupini, vendar ta razlika zaradi velike individualne variabilnosti ni bila statistično značilna.

Iz študij z japonskimi bolniki izhaja, da polimorfizem CYP2A6*4 vpliva na farmakokinetične lastnosti zdravila Teysuno. Čeprav so različice encima CYP2A6 povezane s farmakokinetično variabilnostjo tegafurja, je vrednost AUC za gimeracil, ki je odvisna od ledvične funkcije, glavni dejavnik pri farmakokinetični variabilnosti snovi 5-FU. V študiji (FLAGS) faze III je bila vrednost AUC za tegafur izrazito višja pri bolnikih z alelom CYP2A6*4, nobene pomembne razlike pa niso našli pri vrednosti AUC za 5-FU in pri pojavnosti neželenih učinkov. Razlike med azijskimi in zahodnimi populacijami, ki so posledica polimorfizma encima CYP2A6, niso glavni dejavnik za različne vrednosti MTD (največji tolerančni odmerek) med populacijami. Iz omejenih podatkov, ki so na voljo za genotip CYP2A6*4/*4 pri japonskih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Teysuno, je razvidno izrazito znižanje ravni 5-FU pri tej subpopulaciji. Za odmerjanje v tej subpopulaciji ni mogoče dati navodil. Alel CYP2A6*4 je v kavkaški populaciji neobičajen.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih študij z zdravilom Teysuno pri pediatrični populaciji niso opravili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, psih in opicah so ugotovili spremembe, tipično povezane z uporabo zdravila proti raku, ki ima citotoksične učinke na populacije hitro delečih se celic, kot so anemija, zmanjšano delovanje imunskega in prebavnega sistema, zastoj spermatogeneze ter atrofija v moških in ženskih reproduktivnih organih.

Zdravljenje z zdravilom Teysuno je povzročilo različne kožne reakcije pri podganah (keratoza podplatnih blazinic in repa) in psih (kraste in erozije). Poleg tega so po ponovnem odmerjanju opazili hiperpigmentacijo kože in oči, zamotnitev roženice pri psih in katarakte pri podganah. Te spremembe so bile reverzibilne.

Zdi se, da zdravilo Teysuno ne vpliva na plodnost samcev ali samic pri podganah, toda pri uporabi zdravila po spočetju so opazili vrsto zunanjih, visceralnih in skeletnih nenormalnosti plodov pri podganah in kuncih. Posledično obstaja veliko tveganje za razvojno toksičnost pri kliničnih odmerkih, predvsem zaradi tegafurja (5-FU), v manjši meri pa zaradi oteracila.

Zdravilo Teysuno niti pri podganah niti pri miših ni delovalo kancerogeno. Z *in vitro* Amesovim testom so ugotovili, da zdravilo Teysuno ni mutageno. Zdravilo Teysuno je imelo klastogene učinke *in vitro* ob uporabi pljučnih celic kitajskega hrčka in blage klastogene učinke *in vivo* pri kostnem mozgu miši.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina

rdeč železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

natrijev lavrilsulfat

smukec

Tiskarsko črnilo

rdeč železov oksid (E172)

rumen železov oksid (E172)

indigotin (E132)

karnauba vosek

beljeni šelak

glicerilmonooleat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprosojni pretisni omoti (PCTFE/PVC/aluminij), ki vsebujejo vsak po 14 kapsul. Vsaka škatla vsebuje 42 kapsul, 84 kapsul ali 126 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po uporabi kapsul si je treba umiti roke.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. marec 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 19. november 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg tegafurja, 5,8 mg gimeracila in 15,8 mg oteracila (v obliki monokalija).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 93,6 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula (kapsula).

Vsaka kapsula ima belo neprosojno telo z belim neprosojnim pokrovčkom in odtisom "TC442" v sivi barvi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Teysuno je indicirano pri odraslih bolnikih:

- za zdravljenje napredovalega raka želodca v kombinaciji s cisplatinom (glejte poglavje 5.1).
- kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z oksaliplatinom ali irinotekanom, z ali brez bevacizumaba, za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, pri katerih, zaradi sindroma roka-noga ali kardiovaskularne toksičnosti, ki sta posledica dopolnilnega ali metastatskega zdravljenja, ni mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim fluoropirimidinom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Teysuno sme predpisati samo zdravnik, ki je usposobljen in že ima izkušnje z zdravljenjem rakavih bolnikov z antineoplastičnimi zdravili.

Bolniki morajo prejeti recepte za antiemetična in antidiaroična zdravila.

Bolnikovo telesno površino (BSA – »body surface area«) je treba ponovno izračunati, odmerek zdravila Teysuno pa ustrezno prilagoditi, če se bolnikova masa poveča ali zmanjša za $\geq 10\%$ glede na maso, ki se je uporabila za predhodni izračun BSA, in če sprememba zagotovo ni povezana z zastajanjem tekočine.

Odmerjanje

Napredovali rak želodca, kadar se zdravilo uporablja v kombinaciji s cisplatinom

Če se zdravilo Teysuno uporablja v kombinaciji s cisplatinom, se priporoča standardni odmerek 25 mg/m² (izraženo z vsebnostjo tegafurja) dvakrat dnevno, zjutraj in zvečer, in sicer 21 zaporednih dni, ki jim sledi 7 dni premora (1 cikel zdravljenja). Ta cikel zdravljenja se ponovi vsake 4 tedne.

Standardni in zmanjšani odmerki zdravila Teysuno in cisplatina ter izračuni glede na telesno površino (BSA – »body surface area«) za odmerke zdravila Teysuno, ki se predpiše v kombinaciji s cisplatinom, so navedeni v Preglednici 1 in Preglednici 2, in sicer v tem zaporedju.

Priporočeni odmerek zdravila s cisplatinom pri tej shemi je 75 mg/m² z intravenskim infundiranjem, ki

se opravi enkrat na 4 tedne. Po 6 ciklih se zdravljenje s cisplatinom prekine, zdravilo Teysuno pa se ne ukine. Če se zdravljenje s cisplatinom prekine pred zaključkom 6 ciklov, se zdravljenje zgolj z zdravilom Teysuno lahko nadaljuje, ko so izpolnjena merila za ponovno uvedbo zdravljenja.

Bolnike, zdravljene z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, je treba skrbno spremljati, pogosto in redno pa je treba opravljati tudi laboratorijske preiskave, vključno s preiskavo krvi, jetrne funkcije, ledvične funkcije in serumskih elektrolitov. Če se bolezen poslabša ali bolnik ne prenaša toksičnosti, je treba zdravljenje prekiniti. Glede hiperhidracije pred zdravljenjem si oglejte povzetek glavnih značilnosti (SmPC) zdravila cisplatin.

Odmerki zdravila Teysuno pri napredovalem raku želodca

Preglednica 1: Standardni odmerek in zmanjšana odmerka, dopustna za zdravljenje napredovalega raka želodca z zdravilom Teysuno in/ali cisplatinom

Zdravilo	Standardni odmerek (mg/m ²)		Zmanjšani odmerek 1 (mg/m ²)		Zmanjšani odmerek 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
in/ali					
Cisplatin	75	→	60	→	45

^a Izraženo z vsebnostjo tegafurja.

Izračuni odmerkov zdravila Teysuno pri napredovalem raku želodca

Preglednica 2: Izračuni standardnih in zmanjšanih odmerkov pri napredovalem raku želodca glede na telesno površino (m²)

Odmerek zdravila Teysuno	En odmerek v mg (eno odmerjanje) ^a	Skupni dnevni odmerek v mg ^a	Število kapsul za vsak odmerek (2 odmerka/dan)	
			15 mg kapsula ^a (rjava/bela)	20 mg kapsula ^a (bela)
Standardni odmerek^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 - 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 - 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 - 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 - 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 - 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Prvi zmanjšani odmerek^a: na 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 - 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 - 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 - 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Drugi zmanjšani odmerek^a: na 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67 - 2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30 - 1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Izračunajte BSA na 2 decimalni mesti.
^a Izraženo z vsebnostjo tegafurja.

Metastatski rak debelega črevesa in danke, kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z oksaliplatinom ali irinotekanom, z ali brez bevacizumaba, pri katerih, zaradi sindroma roka-noga ali kardiovaskularne toksičnosti, ni mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim fluoropirimidinom

Za samostojno zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke je predlagani odmerek 30 mg/m² dvakrat na dan 14 zaporednih dni z eno tedenskim premorom (\pm 7,5 mg/kg bevacizumaba 1. dan). Za kombinirano zdravljenje (z oksaliplatinom ali irinotekanom) pa se priporoča 25 mg/m² dvakrat na dan 14 zaporednih dni, čemur sledi eno tedenski premor.

Odmerki zdravila Teysuno pri metastatskem raku debelega črevesa in danke

Preglednica 3a: Standardni in zmanjšani odmerek, dopustni za samostojno zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke z zdravilom Teysuno

Zdravilo	Standardni odmerek (mg/m ²)		Zmanjšani odmerek 1 (mg/m ²)		Zmanjšani odmerek 2 (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
^a Izraženo z vsebnostjo tegafurja.					

Preglednica 3b: Standardni in zmanjšani odmerek, dopustni za kombinirano zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke z zdravilom Teysuno

Zdravilo	Standardni odmerek (mg/m ²)		Zmanjšani odmerek 1 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,e}
in/ali			
oksaliplatin ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
irinotekan ^{c,d}	150-225 ^f	→	g
^a Izraženo z vsebnostjo tegafurja. ^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72. ^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885. ^d Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. Manuscript Submitted 2021. ^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388. ^f Medtem ko najustreznejši odmerek irinotekana ni znan in se uporablja v kombinaciji z zdravilom Teysuno v odmerkih med 150 - 225 mg/m ² , imajo najboljše izkušnje z odmerjanjem 180 - 200 mg/m ² irinotekana. ^g Priporočila ni mogoče dati, zato bo zmanjšanje odmerka odvisno od začetnega odmerka.			

Izračuni odmerkov zdravila Teysuno pri metastatskem raku debelega črevesa in danke

Preglednica 4: Izračuni standardnih in zmanjšanih odmerkov pri metastatskem raku debelega črevesa in danke glede na telesno površino (m²)

Odmerek zdravila Teysuno	En odmerek v mg (eno odmerjanje) ^a	Skupni dnevni odmerek v mg ^a	Število kapsul za vsak odmerek (2 odmerka/dan)	
			15 mg kapsula ^a (rjava/bela)	20 mg kapsula ^a (bela)
Standardni odmerek^a: 30 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Prvi zmanjšani odmerek: na 25 mg/m²#				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 - 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 - 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Drugi zmanjšani odmerek^a: na 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Izračunajte BSA na 2 decimalni mesti.				
^a Izraženo z vsebnostjo tegafurja.				
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				
# 25 mg/m ² je standardni odmerek v primeru kombiniranega zdravljenja z oksaliplatinom ali irinotekanom				

Prilagoditve med zdravljenjem

Splošno

Toksičnost zaradi uporabe zdravila Teysuno se obvladuje s simptomatskim zdravljenjem in/ali prekinitivjo zdravljenja ali zmanjšanjem odmerka. Bolniki, ki jemljejo zdravilo Teysuno, morajo biti obveščeni o nevarnostih in poučeni, da se ob pojavu zmerne ali hude toksičnosti takoj obrnejo na svojega zdravnika.

Odmerki, ki so bili izpuščeni zaradi toksičnosti, se ne nadomestijo; prav tako se odmerek ne nadomesti, če bolnik po prejemu odmerka bruha.

Po tem, ko se odmerek zdravila Teysuno zmanjša, se odmerek ne sme več povečati.

Merila za spremembo odmerka zdravila Teysuno

Spremembe odmerkov zaradi toksičnosti morajo potekati skladno s Preglednicami 1, 3,5, 6 in 7. V primeru toksičnosti se lahko uporabita največ dva zaporedno zmanjšana odmerka za posamezno zdravilo, kot je opisano v Preglednici 1 za zdravljenje napredovalega raka želodca in v Preglednici 3 za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke. Pri vsakem zmanjšanem odmerku se odmerek zmanjša za približno 20-25 %.

Glede podrobnosti o številu kapsul zdravila Teysuno, ki se uporabijo za posamezno velikost odmerka v primeru zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in danke, si oglejte Preglednico 4. Glede podrobnosti o številu kapsul zdravila Teysuno, ki se uporabijo za posamezno velikost odmerka v primeru zdravljenja napredovalega raka želodca, si oglejte Preglednico 8.

Glede minimalnih meril za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Teysuno si oglejte Preglednico 6.

Odmerek zdravila Teysuno zaradi toksičnosti se lahko, če se to zdravilo uporablja v kombinaciji s cisplatinom, spreminja na dva načina.

Med 4-tedenskim ciklom zdravljenja

Zdravilo Teysuno se lahko jemlje samo od 1. do 21. dneva v posameznem ciklu, to pomeni, da se zdravljenje ne sme izvajati od 22. do 28. dneva v ciklu. Izgubljeni dnevi v ciklu zdravljenja, na katere je bilo zdravilo zadržano zaradi toksičnosti, se ne nadomestijo.

Med ciklom zdravljenja se mora odmerek prilagoditi za vsako posamezno zdravilo, za katero se ugotovi vzročna povezava s toksičnostjo. Če se ugotovi, da obe zdravili povzročata toksičnost, ali če ju ni mogoče razločevati, potem se odmerek zmanjša za obe zdravili v skladu s priporočenim načrtom za zmanjšanje odmerka.

Ob uvedbi naknadnih ciklov zdravljenja

Če je odlog zdravljenja indiciran za zdravilo Teysuno ali cisplatin, se odloži uporaba obeh zdravil, dokler niso izpolnjeni pogoji za ponovno uvedbo obeh zdravil, razen če je bilo zdravljenje z enim izmed zdravil trajno prekinjeno.

Spremembe odmerkov zdravila Teysuno zaradi neželenih učinkov na splošno, razen hematološke in ledvične toksičnosti

Preglednica 5: Načrt za zmanjšanje odmerka zdravila Teysuno zaradi toksičnosti, povezane z zdravljenjem, na splošno, razen hematološke in ledvične toksičnosti

Stopnje toksičnosti^a	Odmerek zdravila Teysuno se spremeni znotraj 21-dnevnega cikla zdravljenja	Prilagoditev odmerka zdravila Teysuno za naslednji odmerek/cikel
Stopnja 1		
vsak pojav	zdravljenje se nadaljuje z enako velikostjo odmerka	brez
Stopnja 2^{b,c}		
vsak pojav	zdravljenje se ukine, dokler ni določena stopnja 0 ali 1	brez
Stopnja 3 ali višja stopnja^c		
prvi pojav	zdravljenje se ukine, dokler ni določena stopnja 0 ali 1	zmanjšanje odmerka za 1 stopnjo glede na prejšnjo velikost odmerka
drugi pojav	zdravljenje se ukine, dokler ni določena stopnja 0 ali 1	zmanjšanje odmerka za 1 stopnjo glede na prejšnjo velikost odmerka
tretji pojav	zdravljenje se prekine	zdravljenje se prekine

^a V skladu s skupnimi kriteriji za terminologijo neželenih dogodkov (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) programa za vrednotenje zdravljenja raka državnega inštituta za raka ZDA (US National Cancer Institute), verzija 3.0.

^b Pri drugostopenjski navzei in/ali bruhanju se antiemetično zdravljenje prilagodi pred ukinitvijo zdravila Teysuno.

^c Po presoji lečečega zdravnika lahko bolniki nadaljujejo zdravljenje, ne da bi zmanjšali odmerke ali prekinili zdravljenje, saj je malo verjetno, da bi neželeni učinki (ne glede na stopnjo) postali resni ali življenjsko nevarni (npr. alopecija, spremembe pri spolni funkciji ali suha koža).

Spremembe odmerkov zaradi ledvične toksičnosti

Očistek kreatinina (CrCl) je treba določiti za vsak cikel na 1. dan pred začetkom zdravljenja.

Preglednica 6: Spremembe odmerkov zdravila Teysuno in cisplatina glede na vrednosti očistka kreatinina na začetku cikla zdravljenja

Očistek kreatinina	Sprememba odmerka zdravila Teysuno na začetku cikla zdravljenja	Sprememba odmerka cisplatina na začetku cikla zdravljenja
≥ 50 ml/min	brez spremembe odmerka	brez spremembe odmerka
30 do 49 ml/min	zdravljenje se začne z za eno stopnjo zmanjšano velikostjo odmerka	zdravljenje z zdravilom cisplatin se začne z odmerkom, ki je za 50 % zmanjšan glede na prejšnji cikel
< 30 ml/min ^a	zdravljenje se ukine, dokler ni izpolnjeno merilo za njegovo nadaljevanje (≥ 30 ml/min), nato pa se zdravljenje ponovno uvede z za eno stopnjo zmanjšano velikostjo odmerka	zdravljenje z zdravilom cisplatin se ukine, dokler ni izpolnjeno merilo za njegovo nadaljevanje (≥ 30 ml/min), nato pa se zdravljenje ponovno uvede z odmerkom, ki je za 50 % zmanjšan glede na prejšnji cikel
^a Zdravljenje bolnikov z očistkom kreatinina < 30 ml/min ni priporočljivo, razen če je jasno, da so koristi zdravljenja Teysuno večje od tveganja. Za smernice si oglejte " <u><i>Spremembe odmerkov za posebne populacije/Ledvična okvara</i></u> ".		

Spremembe odmerkov zaradi hematološke toksičnosti

Preglednica 7: Hematološka toksičnost, zaradi katere se zdravljenje z zdravilom Teysuno ukine

Enote	Nevtrofilci	Trombociti	Hemoglobin	Sprememba odmerka zdravila Teysuno
i.e.	< 0,5 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	zdravljenje se ukine, dokler ni izpolnjeno merilo za njegovo nadaljevanje (glejte Preglednico 8), nato pa se zdravljenje ponovno uvede z za eno stopnjo zmanjšano velikostjo odmerka

Merila za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Teysuno

Preglednica 8: Minimalna merila za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Teysuno, ki sledi ukinitvi zdravila zaradi toksičnosti

Nehematološka merila	Hematološka merila
Izhodiščna stopnja ali stopnja 1	Število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$
Izračunani očistek kreatinina $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Nevtrofilci $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobin $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
Vrednost CrCl je treba izračunati na začetku posameznega cikla, in sicer na 1. dan pred začetkom zdravljenja z zdravilom Teysuno.	
^a Zdravljenje bolnikov z očistkom kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$ ni priporočljivo, razen če je jasno, da so koristi zdravljenja Teysuno večje od tveganja. Za smernice si oglejte " <u>Spremembe odmerkov za posebne populacije/Ledvična okvara</u> ".	

Spremembe odmerkov za posebne populacije

Ledvična okvara

- Blaga ledvična okvara (CrCl 51 do 80 ml/min)

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro se ne priporočajo nobene spremembe standardnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

- Zmerna ledvična okvara (CrCl 30 do 50 ml/min)

Priporočeni standardni odmerek za bolnike z zmerno ledvično okvaro je 20 mg/m^2 dvakrat dnevno (izraženo z vsebnostjo tegafurja) (glej poglavji 4.8 in 5.2).

- Huda ledvična okvara (CrCl pod 30 ml/min)

Čprav se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki prejema 20 mg/m^2 na dan, pričakuje, da bo dnevna izpostavljenost 5-fluorouracilu, približno enaka kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ki prejema 30 mg/m^2 dvakrat na dan, (glejte poglavje 5.2), se dajanje zdravila Teysuno ne priporoča, saj obstaja možnost večje incidence neželenih dogodkov bolezni krvi in limfatičnega sistema, razen če je jasno, da so koristi večje od tveganja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Podatkov o uporabi zdravila Teysuno pri bolnikih ledvično boleznijo v končnem stadiju, ki zahteva dializo, ni (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Pri bolnikih, ki so stari 70 let ali več, se pri obeh indikacijah ne priporočajo nobene spremembe standardnega odmerka (glejte poglavje 4.8).

V primeru metastatskega raka debelega črevesa in danke pri starejših, bolj ranljivih bolnikih in kjer zaradi sindroma roka-noga ali kardiotoksičnosti ni mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim fluoropirimidinom, je priporočeni odmerek 20 mg/m^2 (izražen, kot vsebnost tegafurja) dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, 14 zaporednih dni, čemur sledi 7 dnevni premor, v kombinaciji z zmanjšanim odmerkom oksaliplatina (100 mg/m^2 na 1. dan 3-tedenskega cikla).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro se pri obeh indikacijah ne priporočajo nobene spremembe standardnega odmerka (glejte

poglavje 5.2).

Narodnost

Pri bolnikih azijske narodnosti se pri obeh indikacijah ne priporočajo nobene spremembe standardnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Teysuno pri otrocih in mladostnikih, starih pod 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravila Teysuno se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, starih pod 18 let.

Način uporabe

Kapsule se jemljejo peroralno in z vodo ter najmanj 1 uro pred obrokom ali 1 uro po obroku (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilne učinkovine (tegafur, gimeracil in oteracil) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hude ali nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidinom v preteklosti.
- Znano popolno pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje.
- Huda supresija kostnega mozga (huda levkopenija, nevtropenija ali trombocitopenija; glejte poglavje 4.2, Preglednico 7).
- Bolniki z ledvično boleznijo v končnem stadiju, ki zahteva dializo.
- Sočasna uporaba drugih fluoropirimidinov z zdravilom Teysuno.
- Nedavno ali sočasno zdravljenje z brivudinom (glede medsebojnega delovanja med zdravili glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Kontraindikacije za cisplatin, oksaliplatin, irinotekan in bevacizumab; oglejte si ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toksični učinki, ki omejujejo odmerek, vključujejo drisko in dehidracijo. Večina neželenih učinkov je reverzibilnih in jih je mogoče obvladovati s simptomatskim zdravljenjem, prekinitvijo zdravljenja in zmanjšanjem odmerka.

Supresija kostnega mozga

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, so poročali o supresiji kostnega mozga, povezani z zdravljenjem, vključno z nevtropenijo, levkopenijo, trombocitopenijo, anemijo in pancitopenijo. Bolnike z majhnim številom belih krvnih celic je treba skrbno spremljati zaradi možnosti infekcije in nevarnosti drugih zapletov nevtropenije ter zdraviti, kot je indicirano (npr. z antibiotiki, granulocitne kolonije spodbujajočim faktorjem (G-CSF)). Pri bolnikih z majhnim

številom trombocitov je nevarnost krvavitve povečana, zato jih je treba skrbno spremljati. Odmerek je treba prilagoditi, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Reaktivacija hepatitisa B

Uporaba zdravila Teysuno pri nosilcih virusa hepatitis B, pri bolnikih, ki so antigen HBc negativni in antigen HBc pozitivni ali pri bolnikih, ki so antigen HBs negativni in antigen HBs pozitivni lahko povzroči reaktivacijo hepatitisa B.

Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Teysuno je potrebno bolnike testirati za okužbo z HBV. Prav tako se je potrebno pred pričetkom zdravljenja bolnikov, ki imajo pozitivno serologijo za hepatitis B (vključno s tistimi z aktivno boleznijo) in pri bolnikih, ki so bili pozitivni za okužbo z HBV med zdravljenjem, posvetovati z zdravniki specialisti za zdravljenje jetrnih boleznij in hepatitisa B. Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Teysuno je potrebno natančno spremljati za pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z HBV med zdravljenjem, priporoča se tudi nadaljnje spremljanje testov jetrnih funkcij in virusnih markerjev.

Driska

Bolnike, pri katerih se pojavi driska, je treba skrbno opazovati in jim v primeru dehidracije nadomeščati tekočino in elektrolite. Profilaktično zdravljenje za drisko se uvede, kot je indicirano. Če se pojavi driska, je treba zgodaj uvesti standardno zdravljenje (npr. z loperamidom) in intravenske tekočine/elektrolite. Če nastopi driska stopnje 2 ali višje stopnje in se znaki bolezni kljub ustreznemu zdravljenju ne izboljšajo, se zdravilo ukine oziroma se prilagodi odmerek.

Dehidracija

Dehidracijo in kakor koli povezane elektrolitske motnje je treba preprečiti ali popraviti takoj na začetku. Bolnike, ki imajo težave z anoreksijo, astenijo, navzeo, bruhanjem, drisko, stomatitisom ali gastrointestinalno obstrukcijo, je treba pozorno spremljati glede znakov dehidracije. Na dehidracijo se je treba odzvati aktivno, in sicer z rehidracijo in drugimi ustreznimi ukrepi. Če nastopi dehidracija stopnje 2 (ali višje stopnje), je treba takoj ukiniti zdravljenje in popraviti dehidracijo. Zdravljenje se ne sme ponovno uvesti, dokler dehidracija in njeni izvorni vzroki niso korigirani ali ustrezno nadzorovani. Po potrebi je treba spremeniti odmerke zaradi sprožitvenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Ledvična toksičnost

Zdravljenje z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom je lahko povezano z začasnim zmanjšanjem hitrosti glomerularne filtracije, ki ga primarno povzročijo prerenalni dejavniki (npr. dehidracija, neravnovesje elektrolitov itd.). Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, so poročali o neželenih učinkih stopnje 3. ali višje stopnje, kot so zvišanje kreatinina v krvi, zmanjšan očistek kreatinina, toksična nefropatija in akutna odpoved ledvic (glejte poglavje 4.8). Zaradi zgodnjega zaznavanja sprememb v ledvični funkciji med zdravljenjem je treba pozorno spremljati ledvične parametre (npr. kreatinin v serumu, CrCl). Če se glomerularna filtracija poslabša, je treba prilagoditi odmerek zdravila Teysuno in/ali cisplatin v skladu s Preglednico 6 in ustreznimi podpornimi ukrepi (glejte poglavje 4.2).

Z dehidracijo in drisko se lahko poveča nevarnost ledvične toksičnosti zaradi cisplatina. V skladu s povzetkom glavnih značilnosti za cisplatin je treba izvesti hiperhidracijo (prisilna diureza), da se zmanjša nevarnost ledvične toksičnosti, povezane z zdravljenjem s cisplatinom.

Gimeracil poveča izpostavljenost za 5-fluorouracil (5-FU), tako da zavira DPD, primarni encim, odgovoren za presnovo 5-FU. Gimeracil se primarno izloča prek ledvic (glejte poglavje 5.2); tako se pri bolnikih z insuficienco ledvic zmanjša ledvični očistek gimeracila, izpostavljenost za 5-FU pa se poveča. Pričakuje se, da se poveča z zdravljenjem povezana toksičnost, saj se poveča izpostavljenost za 5-FU (glejte poglavje 5.2).

Huda ledvična okvara

Zdravljenje z zdravilom Teysuno se ne priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro zaradi morebitno večje incidence neželenih dogodkov bolezni krvi in limfatičnega sistema ter možnosti nepričakovano večje izpostavljenosti 5-FU, kar je posledica nihanja pri delovanju ledvic teh bolnikov, razen če je jasno, da so koristi večje od tveganja (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Očesna toksičnost

Najpogostejše očesne motnje, povezane z zdravljenjem, pri bolnikih, ki so bili vključeni v študije v Evropi/Združenih državah Amerike (EU/ZDA) in zdravljeni z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, so bile lakrimalne motnje (8,8 %), vključno s povečanim solzenjem, suhimi očmi in pridobljeno dakriostenozo (glejte poglavje 4.8).

Večinoma očesne reakcije izzvenijo ali se zmanjšajo z ukinitvijo zdravila in z ustreznim zdravljenjem (vkapanje umetnih solz, antibiotične kapljice za oko, vsaditev steklenih ali silikonskih cevok v lakrimalne luknjice ali kanalčke in/ali uporaba očal namesto kontaktnih leč). Prizadevati si je treba za zgodnje odkrivanje očesnih reakcij, vključno z zgodnjim posvetovanjem z oftalmologom v primeru dolgotrajnih očesnih simptomov ali simptomov, ki poslabšujejo vid, kot so solzenje in kornealni simptomi.

Glede očesnih motenj, ki se pojavijo ob zdravljenju s cisplatinom, si oglejte povzetek glavnih značilnosti za cisplatin.

Kumarinski antikoagulant

Bolnikom, ki prejemajo peroralni kumarinski antikoagulant, je treba skrbno spremljati antikoagulantni odziv (mednarodno normalizirano razmerje za protrombinski čas (INR) ali protrombinski čas (PT)) ter ustrezno prilagajati odmerek antikoagulant (glejte poglavje 4.5). Uporaba kumarinskega antikoagulant v kliničnih študijah je bila povezana s povečano vrednostjo INR in gastrointestinalno krvavitvijo, nagnjenostjo h krvavitvam, hematurijo in anemijo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Teysuno.

Brivudin

Brivudina ne smemo dajati sočasno z zdravilom Teysuno. V povezavi z medsebojnim delovanjem s kapecetabinom so poročali o smrtnih primerih. Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja z zdravilom Teysuno mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku zdravila Teysuno (glejte poglavji 4.3 in 4.5). V primeru nenamernega dajanja brivudina bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Teysuno, je treba uvesti učinkovite ukrepe za zmanjšanje toksičnosti kapecitabina. Priporoča se takojšen sprejem v bolnišnico. Uvesti je treba vse ukrepe za preprečevanje sistemskih okužb in dehidracije.

Induktorji DPD

Če bi se induktor DPD uporabljal sočasno z zdravilom Teysuno, izpostavljenost za 5-FU morda ne bi dosegla ravni učinkovitosti. Ker trenutno ni na voljo nobenega induktorja DPD, ni mogoče ovrednotiti medsebojnega delovanja induktorja DPD in zdravila Teysuno.

Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD):

Aktivnost DPD omejuje hitrost katabolizma 5-fluorouracila (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s pomanjkanjem DPD je zato povečano tveganje za toksičnost, povezano s fluoropirimidini, ki vključuje na primer stomatitis, drisko, vnetje sluznice, nevtropenijo in nevtoksičnost.

Toksičnost, povezana s pomanjkanjem DPD, se običajno pojavi v prvem ciklu zdravljenja ali po povečanju odmerka.

Popolno pomanjkanje DPD

Popolno pomanjkanje DPD je redko (0,01-0,5 % belcev). Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem obstaja veliko tveganje za življenje ogrožajočo ali smrtno nevarno toksičnost; teh bolnikov se ne sme zdraviti z zdravilom Teysuno (glejte poglavje 4.3).

Delno pomanjkanje DPD

Ocenjeno je, da ima delno pomanjkanje DPD 3-9 % populacije belcev. Pri bolnikih z delnim pomanjkanjem DPD obstaja povečano tveganje za hudo in potencialno življenje ogrožajočo toksičnost. Za zmanjšanje te toksičnosti je treba razmisliti o zmanjšanem začetnem odmerku. Pomanjkanje DPD je treba obravnavati kot parameter, ki ga je treba upoštevati skupaj z drugimi rutinskimi ukrepi za zmanjšanje odmerka. Začetno zmanjšanje odmerka lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja. Če ni resne toksičnosti, se lahko ob skrbnem spremljanju bolnika nadaljnje odmerke poveča.

Testiranje na pomanjkanje DPD

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Teysuno je priporočljivo fenotipsko in/ali genotipsko testiranje, kljub negotovosti glede optimalnih metodologije testiranja pred zdravljenjem. Upoštevati je treba ustrezne klinične smernice.

Če testiranje pred zdravljenjem ni bilo izvedeno, se testiranje priporoča bolnikom, pri katerih se razmišlja o menjavi drugega fluoropirimidina z zdravilom Teysuno zaradi sindroma roka-noga ali kardiovaskularne toksičnosti. S tem bi ugotovili ali bi fenotip in/ali genotip DPD lahko imel vlogo pri razvoju toksičnosti drugega fluoropirimidina.

Genotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

S testiranjem pred zdravljenjem za redke mutacije gena DPYD lahko prepoznamo bolnike s pomanjkanjem DPD.

Štiri različice DPYD, in sicer c.1905+1G>A [znana tudi kot DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3, lahko povzročijo popolno odsotnost ali zmanjšanje encimske aktivnosti DPD. Tudi druge redke različice so lahko povezane s povečanim tveganjem za hudo ali življenje ogrožajočo toksičnost.

Znano je, da nekatere homozigotne in sestavljene heterozigotne mutacije v lokusu gena DPYD (npr. kombinacije zgornjih štirih različic z vsaj enim alelom c.1905+1G>A ali c.1679T>G) povzročijo popolno ali skoraj popolno odsotnost encimske aktivnosti DPD.

Bolniki z določenimi heterozigotnimi različicami DPYD (vključno z različicami c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) imajo med zdravljenjem s fluoropirimidini povečano tveganje za hudo toksičnost.

Pogostost heterozigotnega genotipa c.1905+1G>A v genu DPYD pri belcih znaša okrog 1%, pogostnost različice c.2846A>T1 je 1,1 %, različice c.1236G>A/HapB3 2,6–6,3% in različice c.1679T>G 0,07–0,1%.

Podatkov o pogostosti teh štirih različic DPYD v drugih populacijah razen belcev je malo. Trenutno za te štiri različice DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) velja, da so v populacijah afriškega (afriškoameriškega) in azijskega porekla praktično odsotne.

Fenotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

Za fenotipsko karakterizacijo pomanjkanja DPD se priporoča merjenje predterapevtskih krvnih koncentracij endogenega substrata DPD, uracila (U), v plazmi.

Zvišane koncentracije uracila pred zdravljenjem so povezane s povečanim tveganjem za toksičnost. Kljub negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno in delno pomanjkanje DPD, je treba koncentracijo uracila v krvi ≥ 16 ng / ml in <150 ng / ml obravnavati kot pokazatelj delnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s povečanim tveganjem za toksičnost fluoropirimidinov. Koncentracijo uracila v krvi ≥ 150 ng / ml je treba obravnavati kot pokazatelj popolnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s tveganjem za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost fluoropirimidina.

Mikrosatelitska nestabilnost (MSI)

Pri bolnikih, ki imajo rak želodca in MSI, še niso izvedli nobenih študij za zdravilo Teysuno. Pri bolnikih z rakom želodca povezava med občutljivostjo za 5-FU in vrednostjo MSI ni jasna, povezava med zdravilom Teysuno in vrednostjo MSI pri raku želodca pa je neznana.

Intoleranca za glukozo/galaktozo oziroma malabsorpcija glukoze/galaktoze

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Drugi peroralni fluoropirimidini

Za primerjavo zdravila Teysuno z drugimi peroralnimi 5-FU učinkovinami niso bila opravljena klinična preskušanja. Zato zdravila Teysuno ni mogoče uporabiti kot nadomestka za druga peroralna zdravila 5-FU.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja pri odraslih ali otrocih niso izvedli.

Brivudin

Opisali so klinično pomembno medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecitabinom, 5-fluorouracilom in tegafurjem), ki je rezultat brivudinovega zaviranja dihidropirimidin-dehidrogenaze. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidina, je lahko smrtno. Brivudina zato ne smemo uporabljati skupaj s kapecitabinom (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku kapecitabina.

Drugi fluoropirimidini

Sočasna uporaba drugih fluoropirimidinov, kot so kapecitabin, 5-FU, tegafur in flucitozin, lahko povzroči aditivne toksične učinke, poleg tega pa je kontraindicirana. Minimalna doba izpiranja, ki se priporoča med uporabo zdravila Teysuno in uporabo drugih fluoropirimidinov, je 7 dni. Doba izpiranja, opisana v povzetku glavnih značilnosti drugih zdravil, ki vsebujejo fluoropirimidine, se uvede, če naj bi se zdravilo Teysuno uporabilo po uporabi drugih zdravil, ki vsebujejo fluoropirimidine.

Inhibitorji CYP2A6

Ker je CYP2A6 glavni encim, odgovoren za pretvorbo tegafurja v 5-FU, je treba preprečiti sočasno uporabo znanega inhibitorja CYP2A6 in zdravila Teysuno, saj bi to lahko zmanjšalo učinkovitost zdravila Teysuno (glejte poglavje 5.2).

Folinat/folinska kislina

Podatki o sočasni uporabi folinske kisline in zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom niso na

voljo. Presnovki folinata/folinske kisline oblikujejo trikomponentno zmes s timidilatno sintazo in fluorodeoksiuridin monofosfatom (FdUMP), kar lahko poveča citotoksičnost snovi 5-FU. Za folinsko kislino je znano, da povečuje aktivnost snovi 5-FU, zato se priporoča previdnost.

Nitroimidazoli, vključno z metronidazolom in mizonidazolom

Podatki o sočasni uporabi nitroimidazolov in zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom niso na voljo. Nitroimidazoli lahko zmanjšajo očistek 5-FU in zato povišajo ravni 5-FU v plazmi. S sočasno uporabo se lahko poveča toksičnost zdravila Teysuno, zato se priporoča previdnost.

Metotreksat

Podatki o sočasni uporabi metotreksata in zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom niso na voljo. Metotreksat poliglutamata zavira timidilatno sintazo in dihidrofolat reduktazo, kar lahko poveča citotoksičnost 5-FU. S sočasno uporabo se lahko poveča toksičnost zdravila Teysuno, zato se priporoča previdnost.

Klozapin

Podatki o sočasni uporabi klozapina in zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom niso na voljo. Zaradi morebitnih aditivnih farmakodinamskih učinkov (mielotoksičnost) se priporoča previdnost, saj se zaradi sočasne uporabe lahko povečata nevarnost in stopnja resnosti hematološke toksičnosti zdravila Teysuno.

Cimetidin

Podatki o sočasni uporabi cimetidina in zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom niso na voljo. S sočasno uporabo se lahko zmanjša očistek in zato poviša raven 5-FU v plazmi. S sočasno uporabo se lahko poveča toksičnost zdravila Teysuno, zato se priporoča previdnost.

Kumarinski antikoagulant

Zdravilo Teysuno je povečalo aktivnost kumarinskega antikoagulanta. S sočasno uporabo zdravila Teysuno in kumarinskega antikoagulanta se lahko poveča nevarnost krvavitve, zato se priporoča previdnost (glejte poglavje 4.4).

Fenitoin

Fluoropirimidini lahko, če se uporabljajo sočasno s fenitoinom, povečajo koncentracijo fenitoina v plazmi, kar povzroči fenitoino toksičnost. Če se zdravilo Teysuno in fenitoin uporabljata sočasno, se priporoča redno spremljanje ravni fenitoina v krvi/plazmi. Če je indicirano, prilagodite odmere fenitoina v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za fenitoin. Če nastopi fenitoina toksičnost, je treba sprejeti ustrezne ukrepe.

Drugo

Na osnovi nekliničnih podatkov lahko alopurinol zmanjša protitumorsko delovanje zaradi zaviranja fosforilacije 5-FU. Sočasno uporabo z zdravilom Teysuno je treba preprečiti.

Hrana

Pri uporabi zdravila Teysuno ob obroku se je zmanjšala izpostavljenost za oteracil in gimeracil, in sicer z izrazitejšim učinkom pri oteracilu kot pri gimeracilu (glejte poglavje 5.2). Zdravilo se jemlje z vodo in najmanj 1 uro pred obrokom ali 1 uro po obroku (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da naj med zdravljenjem s tem zdravilom ustrezno poskrbijo za preprečevanje zanositve.

Tako moški kot ženske morajo poskrbeti za učinkovito kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem z zdravilom Teysuno in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja.

Nosečnost

Zdravilo Teysuno je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Poročali so o nekaj kliničnih primerih nenormalnosti ploda. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Tako kot pri drugih fluoropirimidinih je tudi uporaba zdravila Teysuno povzročila smrtnost zarodkov in teratogenost pri živalih (glejte poglavje 5.3). Če bolnica zanosi med prejetjem zdravila Teysuno, je treba zdravljenje prekiniti, bolnico pa opozoriti na potencialna tveganja za zarodek. Priporoča se genetsko svetovanje.

Dojenje

Zdravilo Teysuno je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se Teysuno/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje zdravila Teysuno/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Teysuno je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o učinku zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom na plodnost pri človeku ni na voljo. Neklinične študije so pokazale, da zdravilo Teysuno ni vplivalo na plodnost samcev ali samic pri podganah (glejte poglavje 5.3).

Glede vpliva cisplatina na plodnost, nosečnost in dojenje si oglejte povzetek glavnih značilnosti za cisplatin.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Teysuno ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, kajti pogosti neželeni učinki zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom so utrujenost, omotica, zamegljen vid in navzea.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celotni varnostni profil zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom temelji predvsem na podatkih iz kliničnih študij o 593 bolnikih z napredovalim rakom želodca ob upoštevanju te sheme. Poleg tega se upoštevajo izkušnje z zdravilom po začetku trženja pri več kot 866.000 azijskih (večinoma japonskih) bolnikih.

Pri 593 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, so bili najpogostejši hudi neželeni učinki (stopnja 3 ali višja stopnja, s pogostnostjo najmanj 10 %) nevtropenija, anemija in utrujenost.

Tabularičen seznam neželenih učinkov

Za razvrstitev neželenih učinkov po njihovi pogostosti se uporabljajo naslednje oznake: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Oznake za zelo pogoste, pogoste in občasne neželene učinke se nanašajo na 593 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Teysuno v kombinaciji s cisplatinom v kliničnih študijah. Oznake za klinično pomembne redke in zelo redke neželene učinke se nanašajo na postmarketinški nadzor pri 866.000 bolnikih v Aziji (večinoma Japoncih), ki so bili deležni zdravljenja na osnovi zdravila Teysuno. Vsak izraz je prikazan samo v kategoriji, ki je zanj najbolj značilna; znotraj vsake skupine pogostosti pa so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 9: Neželeni učinki, navedeni po padajoči resnosti znotraj vsake skupine pogostosti

Organski sistem ^a	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki/zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni			nevtropenična sepsa, septični šok, sepsa, infekcija, pnevmonija, bakteriemija, okužba dihal, okužba zgornjih dihal, akutni pielonefritis, okužba sečil, faringitis, nazofaringitis, rinitis, okužba zob, kandidoza, oralni herpes, rinitis, paronihija, furunkel	reaktivacija hepatitisa B
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			krvavitev tumorja, bolečine pri raku	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija	febrilna nevtropenija, limfopenija	pancitopenija, podaljšan protrombinski čas, povečano mednarodno normalizirano razmerje, hipoprotrombinemija, skrajšan protrombinski čas, granulocitoza, levkocitoza, eozinofilija, limfocitoza, zmanjšano število monocitov, povečano število monocitov, trombocitemija	diseminirana intravaskularna koagulacija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			adrenalna krvavitev	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	dehidracija, hipokaliemija, hiponatriemija, hipokalcemija, hipomagneziemija, hypoalbuminemija, hiperkaliemija	hiperglikemija, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišana laktat-dehidrogenaza v krvi, hipofosfatemija, hipermagneziemija, protin, hipoproteinemija, hiperglobulinemija, hiperlipidemija, zmanjšan oralni vnos	
Psihiatrične motnje		nespečnost	zmedenost, nemir, osebnostna motnja, halucinacije, depresija, tesnoba, zmanjšan libido, motnje spolne funkcije	
Bolezni živčevja	periferna nevropatija	omotica, glavobol, disgevizija	cerebrovaskularni incident, cerebelarna infarkcija, cerebrovaskularne motnje, konvulzija, ishemična kap, sinkopa, hemipareza, afazija, ataksija, metabolična encefalopatija, izguba zavesti, akustični nevritis, motnje spomina, motnje ravnotežja, somnolenca, tremor, agevzija, parozmija, pekoč občutek, mravljinčenje,	levkoencefalopatija, anozmija

Organski sistem ^a	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki/zelo redki
Očesne bolezni		motnje vida, lakrimalne motnje, vnetje očesnih veznic, očesne motnje, bolezen roženice ^b	očesna alergija, ptoza veke, eritem veke,	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		slušna okvara, gluhost	vertigo, zamašitev ušesa, neprijeten občutek v ušesu	
Srčne bolezni			srčno popuščanje, akutni miokardni infarkt, infarkt, perikardialni izliv, atrijska fibrilacija, angina pektoris, fibrilacija srca, tahikardija, palpitacije	
Žilne bolezni		hipotenzija, globoka venska tromboza, hipertenzija	tromboza iliakalne arterije, hipovolemični šok, tromboza arterij v okončinah, tromboza, zardevanje, tromboza medenične vene, tromboflebitis, flebitis, površinski flebitis, ortostatska hipotenzija, hematoma, hiperemija, naval vročine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, epistaksa, kolcanje, kašelj	pljučna embolija, krvavitev v respiratornem traktu, dispneja ob naporu, faringolaringealna bolečina, rinoreja, faringealni eritem, alergijski rinitis, disfonija, produktivni kašelj, kongestija nosne sluznice	Intersticijska bolezen pljuč
Bolezni prebavil	driska, bruhanje, navzea, zaprtost	gastrointestinalna krvavitev, stomatitis, gastrointestinalno vnetje, flatulenca, bolečine v trebuhu, disfagija, neprijeten občutek v trebuhu, dispepsija, suha usta	gastrointestinalna perforacija, ezofagitis, gastrointestinalna okužba, ileus, gastrointestinalna obstrukcija, ascites, edem ustnic, ezofagealni spazem, želodčna razjeda, gastroezofagealna refluksna bolezen, refluksni gastritis, retroperitonealna fibroza, prebavne motnje, analna krvavitev, hemoroidi, povečano izločanje slin, draženje na bruhanje, delovanje žlez slinavk, heilitis, aerofagija, spahovanje, glosodinija, bolečina v ustih, motnje krhkost zob	akutni pankreatitis, vnetje terminalnega ileuma
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hiperbilirubinemija, povečana alanin-aminotransferaza, povečana aspartat-aminotransferaza	nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije, povečana gama-glutamyl-transferaza	akutna odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		palmaro-plantarna eritrodisezestija, izpuščaj, hiperpigmentacija kože, suha koža, pruritus, alopecija	eksfoliativni izpuščaj, luščenje kože, nekrolitični migratorni eritem, krvavi mehur, alergijski dermatitis, kožna reakcija, akneiformni dermatitis, eritem, hitrejši pojav modric, purpura, hiperhidroza, nočno potenje, atrofija nohtov, motnje pigmentacije, obarvanje kože, hipertrichoza,	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, občutljivostne reakcije na svetlobo, spremembe nohtov
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletna bolečina	mišični spazmi, artralgijska bolečina v okončinah, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, bolečine v kosteh, otekanje sklepov, neprijeten občutek v okončinah, napetost mišic, mišična oslabelost	rabdomioliza

Organski sistem ^a	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki/zelo redki
Bolezni sečil		odpoved ledvic, zvišanje kreatinina v krvi, zmanjšanje hitrosti glomerularne filtracije, zvišana sečnina v krvi	toksična nefropatija, oligurija, hematurija, ledvična okvara, polakisurija, znižanje kreatinina v krvi, zvišanje kreatinina v krvi	
Motnje reprodukcije in dojk			erektilna disfunkcija, občutljivost dojk, bolečine v prsnih bradavicah	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, astenija	vnetje sluznice, pireksija, zmanjšanje telesne mase, periferni edemi, mrzlica	odpoved več organov, znižan indeks zmogljivosti, bolečina, edemi, bolečine v prsnem košu, stiskanje v prsnem košu, generaliziran edem, edem obraza, lokalno otekanje, lokaliziran edem, povečanje telesne mase, zgodnja sitost, občutek mraza, reakcija na mestu injiciranja, slabo počutje	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			kontuzija, napaka pri predpisovanju zdravila	

^a Neželene učinki v razpredelnici organskih sistemov so razvrščeni v organske sisteme glede na ustrezno klinično stanje v zvezi s ciljnim organom. Različni izrazi, ki jih priporoča MedDRA in ki označujejo podobno klinično stanje, so bili združeni v en sam izraz.

^b vključno z okvaro epitela roženice, erozijo roženice, lezijo roženice, motnostjo roženice, perforacijo roženice, keratitisom, keratitis punctata, ulcerativim keratitisom, pomanjkanjem limbalnih matičnih celic, zmanjšano ostrino vida, okvaro vida, zamegljenim vidom.

Druge klinične študije z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom

Čeprav so bili odmerki in sheme odmerjanja, ki so se uporabljali v študijah zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, opravljenih na Japonskem, drugačni od te sheme, je bil varnostni profil pri teh študijah podoben, saj so med najpogostejše toksične učinke spadali hematološka in gastrointestinalna toksičnost ter utrujenost in anoreksija.

Izkušnje s postmarketinškim nadzorom pri bolnikih, ki imajo rak želodca

Varnostni profil zdravila Teysuno v študijah o postmarketinškem nadzoru varnosti na Japonskem pri 4.177 bolnikih z napredovalim rakom želodca, zdravljenih z zdravilom Teysuno, je bil v glavnem podoben profilu, ki je bil opažen pri tej shemi in v japonskih študijah o registraciji (glavni toksični učinki so bili levkocitopenija, anoreksija in navzea/bruhanje).

Varnost zdravila Teysuno pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, pri katerih ni mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim fluoropirimidinom zaradi sindroma roka-noga ali kardiovaskularne toksičnosti.

V podskupini 53 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, je v kohortni študiji, ki je vključevala 200 bolnikov z različnimi čvrstimi tumorji večina teh bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke (92 %), ki so razvili kardiotoksičnost med kemoterapijo s kapecitabinom ali 5-FU, lahko varno prešla na zdravljenje s tegafurjem (S-1) in nadaljevala zdravljenje. Pri tem so ponavljajočo se kardiotoksičnost (stopnje 1) opazili pri 8 %. Drugi neželeni učinki med zdravljenjem s S-1 v tej podskupini, so vključevali hematološko toksičnost stopnje 3 – 4 pri 8 % in nehematološke neželene dogodke stopnje 2 – 4 pri 36 % bolnikov (nevropatija 15 %, okužba 7 %, trombembolični dogodek 6 %, driska 4 %, navzea 2 %, sindrom roka-noga 2 %).

V retrospektivni kohortni študiji, ki je vključevala 47 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke iz nizozemskega registra bolnikov z rakom debelega črevesa in danke (Dutch

colorectal cancer registry - PLCRC), ki so prešli na S-1 zaradi sindroma roka-noga (n = 36) ali kardiotoksičnosti (n = 10), povzročenih s kapacitabinom, je prišlo med zdravljenjem s S-1 do zmanjšanja resnosti sindroma roka-noga ali pa je ta popolnoma izginil. Pri nobenem od 10 bolnikov, ki so zaradi neželenih dogodkov na srcu prešli na S-1, niso poročali o ponovitvi kardiotoksičnosti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Očesna toksičnost

Izrazi za očesno toksičnost, povezano z zdravljenjem, so bili razvrščeni, kot sledi. Zmanjšanje ostrine vida je bil edini neželeni učinek stopnje 3 ali višje stopnje.

- Motnje vida vključujejo neželene učinke, ki se nanašajo na zamegljen vid, diplopijo, fotopsijo, zmanjšanje ostrine vida in slepoto.
- Lakrimalne motnje vključujejo neželene učinke, ki se nanašajo na povečano solzenje, suhe oči in pridobljeno dakriostenozo.
- Očesna obolenja vključujejo neželene učinke, ki se nanašajo na očesni pruritus, očesno hiperemijo, draženje oči, druge očesne motnje in občutek tujka v očesu.

Nevropatija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, so poročali o centralni in periferni nevropatiji. Izraz periferna nevropatija vključuje naslednje neželene učinke, o katerih so poročali: periferno senzorično nevropatijo, parestezijo, hipestezijo, periferno nevropatijo, polinevropatijo, nevrotoksičnost in disestezijo.

Posebne populacije

Starejši (glejte poglavje 4.2)

Primerjava varnosti, izvedena med 71 bolniki, starimi 70 let ali več (starejši), in 450 bolniki, starimi manj kot 70 let, ki so bili zdravljeni z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, v študiji FLAGS je pokazala, da so pogostnost vseh neželenih učinkov stopnje 3 ali višje stopnje (62 % proti 52 %), pogostnost vseh resnih neželenih učinkov (30 % proti 19 %) in količnik predčasnega umika tako zdravila Teysuno kot cisplatina zaradi neželenih učinkov (21 % proti 12 %) višji pri bolnikih, starih 70 let ali več. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da izpostavljenost za 5-FU prav tako narašča z leti, toda obseg povečanja je bil v okviru individualne variabilnosti. Te spremembe, ki nastopijo z leti, so bile povezane s spremembami v ledvični funkciji, izmerjenimi z vrednostjo očistka kreatinina (glejte poglavje 5.2).

Spol

V študiji FLAGS ni bilo klinično pomembnih razlik glede varnosti med moškimi (N = 382) in ženskami (N = 139).

Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.2)

Primerjava 218 bolnikov z blago izhodiščno ledvično okvaro (CrCl 51–80 ml/min) in 297 bolnikov z normalno izhodiščno ledvično funkcijo (CrCl > 80 ml/min), zdravljenih z zdravilom Teysuno v kombinaciji s cisplatinom, v študiji FLAGS je pokazala, da med bolniki z blago ledvično okvaro in bolniki z normalno ledvično funkcijo ni bilo klinično pomembnih razlik glede varnosti.

V študiji, izvedeni med bolniki z ledvično okvaro, so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v vseh ciklih in vseh kohortah, diareja (57,6 %), navzea (42,4 %), bruhanje (36,4 %), utrujenost (33,3 %) in anemija (24,2 %). V tej študiji so 7 bolnikov z zmerno ledvično okvaro zdravili z 20 mg/m² zdravila Teysuno dvakrat na dan, 7 bolnikov s hudo ledvično okvaro pa z 20 mg/m² zdravila Teysuno enkrat na dan. V prvem ciklu pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro niso opazili toksičnosti, zaradi katere bi bilo treba omejiti odmerke. Incidenca neželenih učinkov bolezni

krvi in limfatičnega sistema, ki so jih opazili v vseh ciklih pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro, je bila 28,6- oziroma 44,4-odstotna. Na začetku 12. cikla so pri enem bolniku s hudo ledvično odpovedjo zaradi neželenega učinka (diareje 2. stopnje) v 11. ciklu odmerek zmanjšali na 13,2 mg/m² enkrat na dan.

Pediatrična populacija

Pri otrocih niso izvedli študij, ki bi zdravilo Teysuno proučevale samostojno ali v kombinaciji s cisplatinom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji enkratni odmerek zdravila Teysuno je bil 1400 mg; pri tem bolniku se je pojavila levkopenija (stopnja 3). Pojavne oblike akutnega prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, vključujejo navzeo, bruhanje, drisko, mukozitis, gastrointestinalno draženje, krvavitev, depresijo kostnega mozga in okvaro respiratorne funkcije. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora vključevati standardne terapevtske in podporne medicinske postopke, ki so namenjeni zdravljenju trenutnih kliničnih simptomov in preprečevanju nadaljnjih zapletov.

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična zdravila, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC53.

Mehanizem delovanja

Teysuno je zdravilo proti raku iz skupine fluoropirimidinov za peroralno uporabo. Gre za fiksno kombinacijo odmerkov treh zdravilnih učinkovin: tegafurja, ki se po absorpciji pretvori v antikancerogeno snov 5-FU; gimeracila, inhibitorja dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), ki preprečuje razgradnjo snovi 5-FU v telesu, in oteracila, inhibitorja orotat fosforiboziltransferaze (OPRT), ki zmanjšuje aktivnost snovi 5-FU pri normalni gastrointestinalni sluznici. Kombinacija tegafurja, gimeracila in oteracila je določena z optimalnim molarnim razmerjem 1 : 0,4 : 1, s katerim se zagotavlja izpostavljenost za 5-FU in tako ohranja protitumorsko delovanje ob zmanjšani toksičnosti, povezani s samo snovjo 5-FU.

Tegafur je predzdravilo snovi 5-FU z dobro peroralno biološko uporabnostjo. Tegafur se po peroralni uporabi postopno pretvori v 5-FU *in vivo*, v glavnem z delovanjem encima CYP2A6 v jetrih. Snov 5-FU presnavlja jetrni encim DPD. 5-FU se aktivira v celicah s fosforilacijo v aktivni presnovek, 5-fluoro-deoksiuridin-monofosfat (FdUMP). FdUMP in reducirani folat sta vezana na timidilatno sintazo, iz česar nastane trikomponentni kompleks, ki zavira sintezo DNA. Poleg tega je 5-fluorouridin-trifosfat (FUTP) vgrajen v RNA, kar povzroča motnje delovanja RNA.

Gimeracil zavira presnovo snovi 5-FU, tako da reverzibilno in selektivno zavira DPD, primarni encim, odgovoren za presnovo 5-FU, s čimer je mogoče doseči večjo koncentracijo snovi 5-FU v plazmi ob uporabi manjšega odmerka tegafurja.

Po peroralni uporabi se je oteracil z visokimi koncentracijami porazdelil v normalno tkivo

gastrointestinalnega trakta, medtem ko je bilo v krvnem in tumorskem tkivu opaziti znatno nižje koncentracije pri študijah na živalih.

Farmakodinamski učinki

Pri študiji višanja odmerkov, v kateri je bila opravljena primerjava tolerance za 5-FU v zdravilu Teysuno in tegafur + gimeracil (brez oteracila), ni bilo mogoče doseči velikosti odmerka 25 mg/m² brez oteracila zaradi pojava toksičnih učinkov, ki omejujejo odmerek (driska stopnje 3 pri dveh bolnikih in kardiorespiratorni zastoj pri enem bolniku), pri kombinaciji tegafur + gimeracil. Farmakokinetični profil za 5-FU je bil v prisotnosti in odsotnosti oteracila podoben.

Povprečna vrednost največje koncentracije snovi 5-FU v plazmi (C_{max}) in površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) sta bili približno 3-krat večji po uporabi zdravila Teysuno kot po uporabi zgolj tegafurja, čeprav je odmerek zdravila Teysuno 16-krat manjši (50 mg tegafurja) v primerjavi s samostojnim odmerkom tegafurja (800 mg), kar se pripisuje gimeracilu, ki zavira DPD. Največjo koncentracijo uracila v plazmi so opazili po 4 urah, v približno 48 urah po odmerjanju pa se je vrnila na izhodiščno raven, kar je pokazalo, da je zaviranje DPD-ja prek gimeracila reverzibilno.

Študija o vplivu zdravila Teysuno na repolarizacijo srca, izvedena pri bolnikih z napredovalim rakom, ustreza opredelitvi negativne študije v skladu s smernicami Mednarodne konference o usklajevanju (ICH). Med absolutnimi vrednostmi intervala QTcF oziroma spremembo od izhodiščnih vrednosti in največjo koncentracijo sestavin zdravila Teysuno v plazmi niso opazili stalne povezave.

Klinična učinkovitost in varnost

Na podlagi študije faze I je bila oblikovana trenutna shema odmerjanja, in sicer z ovrednotenjem kohort za zdravilo Teysuno in cisplatin v odmerkih 30 mg/m² in 60 mg/m² (opaženi toksični učinki, ki omejujejo odmerek (DLT), so bili utrujenost, driska in dehidracija); 25 mg/m² in 60 mg/m², ter 25 mg/m² in 75 mg/m². V zadnji kohorti niso opazili toksičnih učinkov, ki omejujejo odmerek, vendar odmerka cisplatina vseeno niso povečali nad 75 mg/m².

V študiji FLAGS faze III niso ugotovili očitne povezave med 5-FU AUC (kombinacija Teysuno/cisplatin) oziroma koncentracijo 5-FU (kombinacija 5-FU/cisplatin) znotraj 1. cikla in rezultati učinkovitosti glede celokupnega preživetja (OS) ali preživetja brez napredovanja bolezni (PFS).

Pri bolnikih z rakom in poslabšanim delovanjem ledvic je bila opravljena študija 1. faze za ocenjevanje farmakokinetike sestavin zdravila Teysuno in njihovih presnovkov v primerjavi z bolniki z rakom in normalnim delovanjem ledvic. V tej študiji se je protitumorska učinkovitost merila z najboljšim skupnim odzivom tumorja. Pri večini (70,4 %) bolnikov je bil najboljši odziv stabilna bolezen (glede na oceno raziskovalca z merili RECIST), pri 29,6 % bolnikov pa je bil najboljši skupni odziv napredujoča bolezen. V prvem ciklu zdravljenja niso opazili toksičnosti, zaradi katere bi bilo treba omejiti odmerek.

Napredovali rak želodca

Podatki, pridobljeni iz multicentrične, multinacionalne (izvemši Azijo), randomizirane, nadzorovane, odprte klinične študije faze III (FLAGS), podpirajo uporabo zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom za zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom želodca. V tej študiji so 521 bolnikov naključno izbrali za zdravljenje z zdravilom Teysuno (25 mg/m² peroralno dvakrat dnevno, in sicer 21 dni, ki jim sledi 7-dnevni odmor) in cisplatinom (75 mg/m² z intravenskim infundiranjem enkrat na 4 tedne), 508 bolnikov pa so naključno izbrali za zdravljenje s snovjo 5-FU (1000 mg/m²/24 ur s stalno intravensko infuzijo od 1. do 5. dneva, pri čemer se zdravljenje ponovi vsake 4 tedne) in cisplatinom (100 mg/m² z intravensko infuzijo na 1. dan, pri čemer se zdravljenje ponovi vsake 4 tedne). Značilnosti bolnikov so navedene v Preglednici 10.

Preglednica 10: Demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov v študiji FLAGS

	Teysuno + cisplatin 75 mg/m² (n=521)	5-FU + cisplatin 100 mg/m² (n=508)
Spol, n (%)		
Moški	382 (73)	347 (68)
Ženske	139 (27)	161 (32)
Starost v letih		
Mediana (razpon)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
Belci	447 (86)	438 (86)
Črnci ali Afroameričani	5 (1.0)	7 (1.4)
Azijci	4 (0.8)	4 (0.8)
Ameriški Indijanci ali domorodci	4 (0.8)	6 (1.2)
Aljaske		
Drugi	61 (12)	53 (10)
Indeks zmogljivosti ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Mesto primarne lezije, n (%)		
Želodec	438 (84)	417 (82)
Gastroezofagealna junksija	82 (16)	88 (17)
Oboje	1 (0.2)	3 (0.6)
Metastatska bolezen, n (%)		
2 ali več metastatskih mest	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Primarni končni rezultat glede celokupnega preživetja pri zdravlilu Teysuno v kombinaciji s cisplatinom ni bil slabši kot pri 5-FU v kombinaciji s cisplatinom (glejte Preglednico 11). Ob izvedbi primarne analize je mediana spremljanja glede celokupnega preživetja pri celotni skupini bolnikov znašala 18,3 meseca.

Preglednica 11: Celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni v študiji FLAGS

Končna točka Populacija	Teysuno + cisplatin		5-FU + cisplatin		Razmerje tveganja (95-% IZ)
	n	Mediana (95-% IZ), meseči	n	Mediana (95-% IZ), meseči	
Celokupno preživetje					
Namen zdraviti	527	8,5 (7,9; 9,3)	526	7,9 (7,2; 8,5)	0,94 (0,82; 1,07)
Celotna skupina bolnikov	521	8,6 (7,9; 9,5)	508	7,9 (7,2; 8,5)	0,92 (0,80; 1,05)
Preživetje brez napredovanja bolezni					
Celotna skupina bolnikov	521	4,8 (4,0; 5,5)	508	5,5 (4,4; 5,8)	0,99 (0,86; 1,14)

IZ = interval zaupanja; Celotna skupina bolnikov = vsi naključno izbrani in zdravljeni bolniki, analizirani glede na razporeditev (populacija primarne analize)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Teysuno za vse podskupine pediatrične populacije z adenokarcinomom želodca (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Metastatski rak debelega črevesa in danke po prehodu na zdravljenje z zdravilom Teysuno, ko ni bilo mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim flupropirimidinom zaradi sindroma roka-noga ali kardiovaskularne toksičnosti.

V evropski kohortni študiji z 200 bolniki, ki so zaradi kardiotoksičnosti prešli iz zdravljenja na osnovi 5-FU ali kapecitabina na zdravljenje z zdravilom Teysuno, je podskupina bolnikov (n = 53) imela metastatski rak debelega črevesa in danke. V tej podskupini bolnikov z metastastkim rakom debelega črevesa in danke je večina bolnikov (92 %) lahko varno prešla na zdravljenje z zdravilom Teysuno in nadaljevala zdravljenje ne glede na kombinacijo zdravljenja, pri čemer so ponovitev

kardiotoksičnosti opazili pri 8 % (vse so bile stopnje 1). S prehodom je 100 % bolnikov uspelo dokončati načrtovano kemoterapijo. Poleg tega je bila pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke mediana skupnega časa preživetja 26 mesecev (95 % IZ 22-31), s 5-letno stopnjo preživetja 12 %.

Retrospektivna kohortna študija je vključevala 47 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke iz nizozemskega registra bolnikov z rakom debelega črevesa in danke (Dutch colorectal cancer registry - PLCRC), ki so prešli na S-1, zaradi sindroma roka-noga (n = 36) ali kardiotoksičnosti (n = 10), ki ju je povzročilo zdravljenje s kapecitabinom. Mediana časa od začetka zdravljenja s kapecitabinom do prvega dokumentiranega napredovanja bolezni po uvedbi zdravljenja s S-1, je bila 414 dni (95 % interval zaupanja 332 – 568 dni).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika (PK) enkratnega in večkratnega odmerjanja zdravila Teysuno v kombinaciji s cisplatinom je bila ovrednotena v treh študijah. Izvedli so 18 dodatnih PK-študij, pri katerih je upoštevana shema zdravljenja pomenila samostojno zdravljenje. Vse študije so izvedli z bolniki z rakom.

Absorpcija

Po uporabi enkratnega odmerka 50 mg zdravila Teysuno (izraženo z vsebnostjo tegafurja) pri moških (približno 30 mg/m² na osnovi telesne površine od 1,56 do 2,10 m² za tipičnega bolnika; N = 14) je mediana T_{max} za sestavine zdravila Teysuno tegafur, gimeracil in oteracil znašala 0,5, 1,0 in 2,0 ure, in sicer v tem zaporedju, povprečje ± standardni odklon (SD) AUC_{0-inf} in C_{max} pa 14595 ± 4340 ng.hr/ml in 1762 ± 279 ng/ml za tegafur, 1884 ± 640 ng.hr/ml in 452 ± 102 ng/ml za gimeracil ter 556 ± 281 ng.hr/ml in 112 ± 52 ng/ml za oteracil. Mediana T_{max} za 5-FU je znašala 2,0 ure, povprečje AUC_{0-inf} in C_{max} pa 842 ± 252 ng.hr/ml in 174 ± 58 ng/ml. Vrednosti za tegafur, gimeracil, oteracil in 5-FU so bile izmerljive 10 ur po odmerku. Po uporabi odmerkov 30 mg/m² se vzpostavi stanje dinamičnega ravnovesja za tegafur, gimeracil in oteracil, in sicer najpozneje na 8. dan.

Po večkratnem odmerjanju (30 mg/m², izraženo z vsebnostjo tegafurja, dvakrat dnevno v obdobju 14 dni; N = 10) je mediana T_{max} za tegafur, gimeracil in oteracil znašala 0,8, 1,0 in 2,0 ure, in sicer v tem zaporedju, ustrezno povprečje ± SD AUC_(0-12h) in C_{max} pa 19967 ± 6027 ng.hr/ml in 2970 ± 852 ng/ml za tegafur, 1483 ± 527 ng.hr/ml in 305 ± 116 ng/ml za gimeracil ter 692 ± 529 ng.hr/ml in 122 ± 82 ng/ml za oteracil. Mediana T_{max} za 5-FU je znašala 2,0 ure, povprečje AUC_(0-12h) in C_{max} pa 870 ± 405 ng.hr/ml in 165 ± 62 ng/ml, in sicer v tem zaporedju.

Pri uporabi zdravila Teysuno na poln želodec se je AUC_{0-inf} za oteracil zmanjšal za približno 71 % in za gimeracil za približno 25 % v primerjavi z uporabo na tešče. S sočasno uporabo inhibitorja protonske črpalke (PPI) se je zmanjšal vpliv hrane na farmakokinetični profil za oteracil, toda ne dovolj, da bi se vpliv hrane v celoti nevtraliziral. Opazili so 15-odstotno zmanjšanje vrednosti AUC_{0-inf} za 5-FU pri uporabi na poln želodec v primerjavi z uporabo na tešče, izpostavljenost za tegafur pa se s hrano ni spremenila (to dokazuje odsotnost vpliva hrane).

Povprečje AUC_{0-inf} in C_{max} za 5-FU je znašalo približno 3-krat več pri uporabi zdravila Teysuno (50 mg, izraženo z vsebnostjo tegafurja) kot pri samostojni uporabi tegafurja (800 mg), medtem ko sta bili vrednosti AUC_{0-inf} in C_{max} za 5-FU presnovek α-fluoro-β-alanine (FBAL) približno 15- do 22-krat nižji pri uporabi zdravila Teysuno kot pri uporabi tegafurja.

Zdravilna učinkovina zdravila Teysuno oteracil ni vplivala na farmakokinetični profil za 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL ali uracil. Sestavina gimeracil ni vplivala na farmakokinetični profil za tegafur.

Porazdelitev

Oteracil, gimeracil, 5-FU in tegafur so bili 8,4-, 32,2-, 18,4- in 52,3-odstotno vezani na proteine, in

sicer v tem zaporedju. Vezava na proteine v človeškem serumu ni bila odvisna od koncentracije v mejah med 0,1 in 1,0 µg/ml za oteracil, gimeracil in 5-FU ter med 1,2 in 11,8 µg/ml za tegafur.

Kliničnih podatkov o porazdelitvi radioaktivno označenih sestavin zdravila Teysuno ni. Čeprav ni na voljo nobenih intravenskih podatkov za zdravilo Teysuno pri ljudeh, je mogoče na grobo oceniti volumen porazdelitve na podlagi navideznega volumna porazdelitve in podatkov o izločanju z urinom, namreč kot 16 l/m² za tegafur, 17 l/m² za gimeracil in 23 l/m² za oteracil.

Biotransformacija

Glavna presnovna pot za tegafur poteka prek pretvorbe v 5-FU z encimom CYP2A6 v jetrih, medtem ko je gimeracil stabilen v homogenatu človeških jeter (frakcija S9) z adenzin 3'-fosfat 5'-fosfosulfat litijevo soljo (PAPS; kofaktor za sulfotransferazo) ali nikotinamid adenin dinukleotid fosfatom (NADPH). Glede na rezultate *in vitro* študij del oteracila po neencimski poti razpade v 5-azauracil (5-AZU) v želodčni tekočini, nato pa se pretvori v cianurično kislino (CA) v prebavnem traktu. 5-AZU in CA ne zavirata aktivnosti encima OPRT. V jetrih se zaradi majhne prepustnosti presnavlja samo majhna količina oteracila.

In vitro ovrednotenje je ob uporabi človeških jetrnih mikrosomov pokazalo, da niti tegafur niti gimeracil niti oteracil niso izkazali pomembnih zaviralnih učinkov na aktivnost encimov za citokrom P450, testirane izooblike (npr. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4).

In vitro ovrednotenje je ob uporabi primarnih kultur človeških hepatocitov pokazalo, da so imeli tegafur (0,7-70 µM), gimeracil (0,2-25 µM) in oteracil (0,04-4 µM) majhen pospeševalni učinek na presnovne aktivnosti encimov CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4/5, ali pa ga sploh niso imeli.

S koncentracijo uracila v plazmi so ocenili aktivnost encima DPD v kliničnih študijah, vendar niso opazili izrazitih sprememb v koncentraciji uracila v plazmi po uporabi enkratnega odmerka 800 mg tegafurja, medtem ko se je koncentracija uracila v plazmi znatno povečala po uporabi enkratnega odmerka 50 mg zdravila Teysuno (to prikazuje, da gimeracil zavira DPD). Tako po enkratnem odmerku (50 mg) kot po večkratnem odmerjanju (30 mg/m² dvakrat dnevno) zdravila Teysuno pri moških so največje koncentracije uracila, ki prikazujejo zaviranje encima DPD, opazili približno 4 ure po odmerku. Zaviranje, ki so ga opazili po enkratnem odmerku oziroma po večkratnem odmerjanju, je bilo podobno. Koncentracija uracila v plazmi se je na izhodiščno raven vrnila približno 48 ur po odmerjanju, kar je pokazalo, da je zaviranje DPD-ja prek gimeracila reverzibilno.

Izločanje

Pri moških je bil navidezni končni razpolovni čas izločanja ($T_{1/2}$) snovi 5-FU, ugotovljen po uporabi zdravila Teysuno (vsebuje tegafur, predzdravilo snovi 5-FU), daljši (približno 1,6–1,9 ure) kot tisti, o katerem so predhodno poročali po intravenski uporabi snovi 5-FU (10–20 minut). Po enkratnem odmerku zdravila Teysuno so vrednosti $T_{1/2}$ znašale od 6,7 do 11,3 ure za tegafur, od 3,1 do 4,1 ure za gimeracil in od 1,8 do 9,5 ure za oteracil.

Po enkratnem odmerku zdravila Teysuno se je približno 3,8–4,2 % prejetega tegafurja, 65–72 % prejetega gimeracila in 3,5–3,9 % prejetega oteracila v nespremenjeni obliki izločilo z urinom. Med presnovki se je 9,5–9,7 % prejetega tegafurja izločilo z urinom kot 5-FU in približno 70–77 % kot FBAL, kar ustreza približno 83–91 % prejetega odmerka zdravila Teysuno (skupno tegafur + 5-FU + FBAL). Pri gimeracilu niso opazili nobenega vpliva na ledvični očistek za tegafur, FBAL in 5-FU po uporabi zdravila Teysuno v primerjavi z očistkom po samostojni uporabi tegafurja.

Linearnost/nelinearnost

V japonski študiji faze I, pri kateri so uporabili 5 skupin z odmerki med 25 in 200 mg/telesno maso, so ugotovili povečano izpostavljenost, sorazmerno z odmerkom, za tegafur, gimeracil in oteracil. Vendar je bilo povečanje izpostavljenosti za 5-FU nadsorazmerno glede na povečanje odmerka tegafurja.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

S populacijsko farmakokinetično analizo sestavin zdravila Teysuno in presnovkov so ocenili vpliv različnih dejavnikov, vključno s spolom, starostjo, hrano, narodnostjo (kavkaška v primerjavi z azijsko) ter ledvično in jetrno funkcijo, pri 315 bolnikih. Ledvična funkcija, izražena z očistkom kreatinina, predstavlja primarni dejavnik, ki vpliva na izpostavljenost za gimeracil in 5-FU. Ob zmanjšanem delovanju ledvic se je uravnotežena izpostavljenost za 5-FU povečala. Ta analiza je tudi pokazala, da je trend pri spreminjanju farmakokinetičnih lastnosti zdravila Teysuno, ki so ga opazili ob povečanju starosti, povezan s spremembami v ledvični funkciji, izmerjenimi z očistkom kreatinina.

Ledvična okvara

V študiji faze I o samostojnem zdravljenju z zdravilom Teysuno, v kateri so proučevali farmakokinetične lastnosti učinkovin in presnovkov pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, se je pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($CrCl$ 51-80 ml/min), ki v okviru samostojnega zdravljenja dvakrat dnevno prejemajo enak odmerek (30 mg/m²; največji tolerančni odmerek pri samostojnem zdravljenju) kot bolniki z normalno ledvično funkcijo ($CrCl$ >80 ml/min), povečalo povprečje AUC_{0-inf} za 5-FU v primerjavi s povprečjem pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($CrCl$ 30-50 ml/min), ki so dvakrat dnevno prejeli zmanjšan odmerek 20 mg/m², niso opazili izrazitega povečanja povprečja AUC_{0-inf} za 5-FU v primerjavi s povprečjem v normalni skupini. Na podlagi povečane izpostavljenosti za 5-FU pri bolnikih z blago ledvično okvaro v tej študiji in rezultatov simulacije v populacijski farmakokinetični analizi je mogoče sklepati, da bi se z odmerkom 25 mg/m² zdravila Teysuno dvakrat dnevno pri bolnikih z blago ledvično okvaro lahko dosegla podobna koncentracija snovi 5-FU v plazmi kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, ki v okviru samostojnega zdravljenja dvakrat dnevno prejemajo odmerek 30 mg/m², in bolnikih z zmerno ledvično okvaro, ki dvakrat dnevno prejemajo odmerek 20 mg/m².

Po zmanjšanju odmerka zdravila Teysuno 20 mg/m² enkrat na dan v skupini s hudo ledvično okavro (očistek kreatinina < 30 ml/min), so bile vrednosti AUC_{0-inf} za 5-FU pri enkratnem odmerku in vrednosti $AUC_{0-\tau}$ za 5-FU pri večkratnem odmerjanju približno dvakrat večje v skupini s hudo ledvično okvaro kot v skupini z normalnim delovanjem ledvic, ki je prejela 30 mg/m² dvakrat na dan. Zato se pričakuje, da bo izpostavljenost 5-FU v teh dveh skupinah primerljiva, saj dnevna izpostavljenost pri bolnikih s hudo ledvično okvaro temelji na odmerjanju zdravila Teysuno enkrat na dan, dnevna izpostavljenost 5-FU pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem pa na odmerjanju zdravila Teysuno dvakrat na dan. Treba pa je poudariti, da lahko pri bolnikih s hudo ledvično okvaro izpostavljenost 5-FU niha in je lahko nepričakovano večja zaradi vpliva nihanja ledvičnega delovanja pri teh bolnikih.

Jetrna okvara

Pri vrednostih AUC za 5-FU, tegafur, gimeracil ali oteracil po enkratnem odmerku ali večkratnem odmerjanju zdravila Teysuno 30 mg/m² dvakrat dnevno pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro v primerjavi z bolniki z normalno jetrno funkcijo niso opazili izrazitih razlik. Po enkratnem odmerku so opazili statistično značilno zmanjšanje vrednosti C_{max} za 5-FU in gimeracil v skupini s hudo jetrno okvaro v primerjavi z vrednostjo v normalni skupini, po večkratnem odmerjanju pa te razlike niso opazili.

Etnične razlike

V študiji faze I so proučevali farmakokinetiko pri samostojnem zdravljenju z zdravilom Teysuno pri azijskih (kitajskih/malezijskih) in kavkaških (ZDA) bolnikih. Ob stalno manjši aktivnosti encima CYP2A6 pri azijskih bolnikih je bila vrednost AUC_{0-12} za tegafur višja, čas $t_{1/2}$ pa daljši v azijski skupini v primerjavi s kavkaško skupino. Vrednosti AUC_{0-12} za gimeracil in uracil so bile primerljive med skupinama, kar pomeni, da je bilo zaviranje DPD-ja v azijski in kavkaški skupini podobno. Pri izpostavljenosti za 5-FU niso opazili statistično značilnih razlik med skupinama. Vrednost AUC_{0-12} za oteracil v azijski skupini je približno ustrezala polovici primerljive vrednosti v kavkaški skupini,

vendar ta razlika zaradi velike individualne variabilnosti ni bila statistično značilna.

Iz študij z japonskimi bolniki izhaja, da polimorfizem CYP2A6*4 vpliva na farmakokinetične lastnosti zdravila Teysuno. Čeprav so različice encima CYP2A6 povezane s farmakokinetično variabilnostjo tegafurja, je vrednost AUC za gimeracil, ki je odvisna od ledvične funkcije, glavni dejavnik pri farmakokinetični variabilnosti snovi 5-FU. V študiji (FLAGS) faze III je bila vrednost AUC za tegafur izrazito višja pri bolnikih z alelom CYP2A6*4, nobene pomembne razlike pa niso našli pri vrednosti AUC za 5-FU in pri pojavnosti neželenih učinkov. Razlike med azijskimi in zahodnimi populacijami, ki so posledica polimorfizma encima CYP2A6, niso glavni dejavnik za različne vrednosti MTD (največji tolerančni odmerek) med populacijami. Iz omejenih podatkov, ki so na voljo za genotip CYP2A6*4/*4 pri japonskih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Teysuno, je razvidno izrazito znižanje ravni 5-FU pri tej subpopulaciji. Za odmerjanje v tej subpopulaciji ni mogoče dati navodil. Alel CYP2A6*4 je v kavkaški populaciji neobičajen.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih študij z zdravilom Teysuno pri pediatrični populaciji niso opravili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, psih in opicah so ugotovili spremembe, tipično povezane z uporabo zdravila proti raku, ki ima citotoksične učinke na populacije hitro delečih se celic, kot so anemija, zmanjšano delovanje imunskega in prebavnega sistema, zastoje spermatogeneze ter atrofija v moških in ženskih reproduktivnih organih.

Zdravljenje z zdravilom Teysuno je povzročilo različne kožne reakcije pri podganah (keratoza podplatnih blazinic in repa) in psih (kraste in erozije). Poleg tega so po ponovnem odmerjanju opazili hiperpigmentacijo kože in oči, zamotnitev roženice pri psih in katarakte pri podganah. Te spremembe so bile reverzibilne.

Zdi se, da zdravilo Teysuno ne vpliva na plodnost samcev ali samic pri podganah, toda pri uporabi zdravila po spočetju so opazili vrsto zunanjih, visceralnih in skeletnih nenormalnosti plodov pri podganah in kuncih. Posledično obstaja veliko tveganje za razvojno toksičnost pri kliničnih odmerkih, predvsem zaradi tegafurja (5-FU), v manjši meri pa zaradi oteracila.

Zdravilo Teysuno niti pri podganah niti pri miših ni delovalo kancerogeno. Z *in vitro* Amesovim testom so ugotovili, da zdravilo Teysuno ni mutageno. Zdravilo Teysuno je imelo klastogene učinke *in vitro* ob uporabi pljučnih celic kitajskega hrčka in blage klastogene učinke *in vivo* pri kostnem mozgu miši.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
natrijev lavrilsulfat
smukec

Tiskarsko črnilo
rdeč železov oksid (E172)
rumen železov oksid (E172)
indigotin (E132)
karnauba vosek
beljeni šelak
glicerilmonooleat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprosojni pretisni omoti (PCTFE/PVC/aluminij), ki vsebujejo vsak po 14 kapsul. Vsaka škatla vsebuje 42 kapsul ali 84 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po uporabi kapsul si je treba umiti roke.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. marec 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 19. november 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg trde kapsule
tegafur/gimeracil/oteracil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 15 mg tegafurja, 4,35 mg gimeracila in 11,8 mg oteracila (v obliki soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Teysuno trde kapsule vsebujejo tudi laktozo.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trde kapsule.

42 kapsul

84 kapsul

126 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nordic Group B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg trde kapsule
tegafur/gimeracil/oteracil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg tegafurja, 5,8 mg gimeracila in 15,8 mg oteracila (v obliki soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Teysuno trde kapsule vsebujejo tudi laktozo.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trde kapsule.

42 kapsul

84 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nordic Group B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg trde kapsule tegafur/gimeracil/oteracil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Teysuno in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Teysuno
3. Kako jemati zdravilo Teysuno
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Teysuno
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Teysuno in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Teysuno vsebuje zdravilne učinkovine tegafur, gimeracil in oteracil.

Zdravilo Teysuno sodi v skupino fluoropirimidinov, znanih kot "antineoplastična zdravila", ki zaustavijo rast rakavih celic.

Zdravilo Teysuno predpiše zdravnik za:

- Zdravljenje odraslih oseb z napredovalim rakom želodca, jemlje pa se s cisplatinom, še enim zdravilom proti raku.
- Zdravljenje raka debelega črevesa in danke, ki se je razširil (metastaziral) ter pri katerih zaradi neželenih učinkov na kožo rok in stopal (sindrom roka-noga) ali zaradi neželenih učinkov na srce ni mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim fluoropirimidinom (zdravilom proti raku iz iste skupine zdravil, kot je zdravilo Teysuno). Pri teh bolnikih se zdravilo Teysuno uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Teysuno

Ne jemljite zdravila Teysuno:

- če ste alergični na tegafur, gimeracil, oteracil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če jemljete drugo zdravilo proti raku s fluoropirimidinom, kot sta fluorouracil in kapecitabin, ali če ste imeli hude in nepričakovane reakcije na fluoropirimidine;
- če veste, da nimate nobene aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (popolno pomanjkanje DPD);
- če ste noseči ali dojite;
- če imate hude bolezni krvi;
- če imate ledvično bolezen, ki zahteva dializo;
- če se zdaj zdravite ali ste se v zadnjih 4 tednih zdravili z brivudinom, ki se uporablja kot del zdravljenja herpes zostra (norice ali pasovec).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Teysuno se posvetujte z zdravnikom:

- če imate bolezen krvi;
- če imate obolenje ledvic;
- če imate želodčne in/ali črevesne težave, kot so bolečine, driska, bruhanje in dehidracija;
- če imate očesne motnje, kot so "suhe oči" ali močnejše solzenje;
- če imate ali ste preboleli okužbo jeter z virusom hepatitisa B. Vaš zdravnik vas bo morda želel natančno spremljati;
- če imate delno pomanjkanje aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD);
- če imate družinskega člana, ki ima delno ali popolno pomanjkanje aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD).

Pomanjkanje DPD: pomanjkanje DPD je genetsko stanje, ki navadno ne povzroča težav z zdravjem, razen če prejmete določena zdravila. Če imate pomanjkanje DPD in vzamete zdravilo Teysuno, je pri vas povečano tveganje za pojav hudih neželenih učinkov (nevedeni so v poglavju 4, Možni neželeni učinki). Priporočljivo je, da vas pred začetkom zdravljenja testirajo na pomanjkanje DPD. Če nimate nobene aktivnosti encima (ta encim pri vas ne deluje), zdravila Teysuno ne smete prejeti. Če imate zmanjšano aktivnost encima (delno pomanjkanje) encima, vam bo zdravnik morda predpisal zmanjšan odmerek. Tudi če so rezultati testiranja na pomanjkanje DPD negativni, se lahko vseeno pojavijo hudi in življenjsko nevarni neželeni učinki.

Otroci in mladostniki

Zdravila Teysuno ne priporočajo za otroke, mlajše od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Teysuno

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravljenjem z zdravilom Teysuno (vključno z obdobji premora, ko kapsul zdravila Teysuno ne jemljete), ne smete jemati brivudina (protivirusnega zdravila za zdravljenje pasovca ali noric). Če ste jemali brivudin, morate po končanem jemanju brivudina počakati najmanj 4 tedne, preden začnete jemati zdravilo Teysuno. Glejte tudi poglavje "Ne jemljite zdravila Teysuno".

Posebej pazljivi morate biti, če jemljete:

- druga zdravila na osnovi fluoropirimidinov, kot je antimikotik flucitozin. Zdravila Teysuno ne smete uporabiti kot nadomestek za druga peroralna zdravila s fluoropirimidinom;
- inhibitorje encima CYP2A6, ki aktivira zdravilo Teysuno, kot sta tranilcipromin in metoksalen;
- folno kislino (pogosto se uporablja pri kemoterapiji z metotreksatom);
- zdravila proti strjevanju krvi: kumarinske antikoagulate, kot je varfarin;
- zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov ali tremorjev, kot je fenitoin, ali
- zdravila, s katerimi se zdravi protin, kot je alopurinol.

Zdravilo Teysuno skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Teysuno se jemlje vsaj eno uro pred obrokom ali eno uro po obroku.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, ali nameravate zanositi, morate pred začetkom zdravljenja o tem obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, ne smete jemati zdravila Teysuno.

Med zdravljenjem z zdravilom Teysuno in do 6 mesecev po zdravljenju morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če v tem času zanosite, morate o tem obvestiti svojega zdravnika.

Če jemljete zdravilo Teysuno, ne smete dojiti.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri upravljanju vozil ali strojev bodite previdni, kajti zaradi zdravila Teysuno lahko postanete utrujeni, občutite slabost ali imate zamegljen vid. V primeru dvomov se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Teysuno vsebuje

laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Teysuno

Pri jemanju zdravila Teysuno natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Vaš zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek morate vzeti, kdaj ga morate vzeti in koliko časa ga morate jemati. Zdravnik bo določil odmerek zdravila Teysuno glede na vašo višino in telesno maso. Če imate preveč hude neželene učinke, vam zdravnik lahko zmanjša odmerek.

Teysuno kapsule je treba pogoltniti z vodo vsaj eno uro pred obrokom ali eno uro po obroku. Zdravilo Teysuno morate jemati dvakrat dnevno (zjutraj in zvečer).

Za zdravljenje raka želodca:

Teysuno kapsule se običajno jemljejo 21 dni, ki jim sledi 7-dnevni odmor (takrat se kapsule ne jemljejo). To 28-dnevno obdobje pomeni en cikel zdravljenja. Cikli se ponavljajo.

Zdravilo Teysuno se predpiše s še enim zdravilom proti raku, ki se imenuje cisplatin. Zdravilo cisplatin se ukine po šestih ciklih zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Teysuno se po ukinitvi cisplatina lahko nadaljuje.

Za zdravljenje raka debelega črevesa ali danke, ki se je razširil:

Kapsule zdravila Teysuno se običajno jemljejo 14 dni, čemur sledi 7 dnevni premor (ko se kapsule zdravila ne vzamejo). To 21 dnevno obdobje je en cikel zdravljenja. Cikli se ponavljajo.

Zdravilo Teysuno se lahko daje skupaj z drugimi zdravili proti raku (cisplatin, oksaliplatin, irinotekan ali bevacizumab), kar je odvisno od vašega zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Teysuno, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot vam je bilo naročeno, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Teysuno

Ne zaužijte izpuščenega odmerka in ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nadaljujte z rednim urnikom jemanja in se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Teysuno

Neželenih učinkov po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Teysuno ni. Če uporabljate zdravila proti strjevanju krvi ali antiepileptična zdravila, vam bo zdravnik v primeru prekinitve zdravljenja z zdravilom Teysuno morda moral prilagoditi odmerek zdravil, ki jih jemljete.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Teysuno neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Medtem ko nekatere simptome brez težav prepoznajo kot neželene učinke že sami bolniki, je za identifikacijo določenih simptomov treba opraviti krvni test. O tem se boste pogovorili s svojim zdravnikom, ki vas bo seznanil z možnimi tveganji in koristmi tega zdravljenja.

Med zelo pogoste neželene učinke (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so vključeni:

- **Driska, navzea, bruhanje, zaprtost**
 - Če imate drisko več kot 4-krat na dan ali sredi noči ali če imate vnetje ustne sluznice skupaj z drisko, **prenehajte jemati zdravilo Teysuno in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**
 - Če imate drisko, ne uživajte vlakninsko bogate, mastne in začinjene hrane.
 - Med obroki pijte veliko tekočine, da nadomestite izgubljeno tekočino in da preprečite dehidracijo, znižanje volumna krvi in neravnovesje soli ali kemičnih snovi v krvi.
 - Če imate občutek siljenja na bruhanje oziroma bruhato po odmerku zdravila, o tem zagotovo obvestite svojega zdravnika. Odmerka, ki ste ga izbruhali, ne nadomeščajte.
 - Če ste v 24-ih urah bruhal več kot dvakrat, **prenehajte jemati zdravilo Teysuno in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**
 - V primeru navzee in bruhanja se priporoča:
 - Če občutite slabost, se ulezite ali globoko dihajte.
 - Ne nosite tesnih oblačil.
- **Majhno število rdečih krvnih celic**, kar povzroči anemijo:
 - Lahko imate simptome, kot so hladne roke in noge, bledica, omotica, utrujenost in zasoplost.
 - Če imate katerega koli izmed zgoraj naštetih simptomov, se ne naprezajte preveč, temveč se izdatno naspite in odpočijte.
- **Majhno število belih krvnih celic**, kar poveča nevarnost hude lokalne okužbe (npr. oralne, pljučne ali urinske) ali okužbe krvi
 - Lahko imate simptome, kot so povišana telesna temperatura, mrzlica, kašelj in vnetje žrela.
 - Če imate telesno temperaturo povišano na 38,5 °C ali več, **prenehajte jemati zdravilo Teysuno in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**
 - Če želite preprečiti okužbo, se izogibajte množicam, ob prihodu domov grgrajte tekočino, pred obroki ter pred in po uporabi stranišča pa si umivajte roke.
- **Majhno število trombocitov**, kar poveča možnost krvavitve:
 - Če krvavite na koži, v ustih (zaradi umivanja zob), nosu, na respiratornem traktu, v želodcu, črevesju itd., **prenehajte jemati zdravilo Teysuno in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**
 - Če želite preprečiti krvavitev, se izogibajte težkemu delu ali napornim športom, tako da boste preprečili poškodbe in modrice. Nosite ohlapna oblačila, da zaščitite kožo. Nežno si umivajte zobe in lahkotno se useknite.
- **Izguba apetita (anoreksija)** lahko povzroči zmanjšanje telesne mase in dehidracijo
 - Če ne jeste in/ali ne pijete dovolj vode, lahko postanete dehidrirani.
 - Če postanete dehidrirani, imate lahko simptome, kot so suha usta, oslabelost, suha koža, omotica in krči.
 - Poskusite redno in pogosto uživati majhne obroke. Izogibajte se hrani, ki je bogata z maščobami in ima izrazit vonj. Čeprav niste lačni, jejte kolikor morete, da ohranite ustrezno hranilno vrednost.
 - Če ste utrujeni in imate povišano telesno temperaturo, hkrati pa ste izgubili apetit, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- **Bolezni živčevja**: občutite lahko otrplost, ščemenje, bolečino, nenormalne občutke, mišično oslabelost, tresenje ali imate gibalne težave.
- **Oslabelost in utrujenost**, ki sta lahko neželena učinka, povzročena z drugimi zdravili.

Med pogoste neželene učinke (pojavi se lahko pri 1 do 10 od 100 bolnikov) so vključeni:

- **Živci**: glavobol, omotica, nespečnost, spremembe okusa
- **Oči**: očne težave, neprijeten občutek pri močnejšem ali šibkejšem solzenju, težave z vidom, huda bolezen z mehurčki na očeh, izjedanje površinske plasti očesa (erozija roženice)
- **Ušesa**: slušne težave
- **Krvne žile**: visok ali nizek krvni tlak, krvni strdki na nogah in v pljučih
- **Pljučne in nosne poti**: kratka sapa, kašelj

- **Črevesje in usta:** suha usta, vnetje ustne sluznice, žrela in požiralnika, kolcanje, bolečine v trebuhu, prebavne težave, vnetje želodca ali črevesja, perforacija želodca, tankega črevesa in debelega črevesa
- **Jetra:** rumeno obarvanje očesnih beločnic in kože, spremembe v vrednosti krvnih testov, ki kažejo delovanje jeter
- **Koža:** izguba las, srbenje, izpuščaj (ali dermatitis, kožna reakcija), suha koža, reakcije na rokah in nogah (bolečina, otekanje in pordelost rok in/ali nog), pigmentne lise na koži
- **Ledvica:** zmanjšana količina urina, spremembe v vrednosti krvnih testov, ki kažejo delovanje ledvic, ter ledvična okvara in odpoved
- **Drugo:** mrzlica, zmanjšanje telesne mase, otekanje na določenih mestih ter bolečine v mišicah in kosteh

Med občasne neželene učinke (pojavi se lahko pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov) so vključeni:

- **Psihološki učinki:** vidno in slušno zaznavanje stvari, ki ne obstajajo, osebnostne spremembe, nesposobnost sedeti pri miru, zmedenost, nervoznost, depresija, spolna disfunkcija
- **Živci:** motnje glasu, nesposobnost izgovarjanja in razumevanja besed, težave s spominom, negotov korak, težave z ravnotežjem, oslabeledost enega dela telesa, zaspanost, vnetje živcev, motnje voha, možganska disfunkcija, omedlevica, izguba zavesti, kap, epileptični napadi
- **Oči:** srbeče in rdeče oči, alergijske reakcije pri očeh, povešanje zgornje veke
- **Ušesa:** vertigo, zamašitev ušesa, neprijeten občutek v ušesu
- **Srce:** nepravilen ali hiter srčni utrip, bolečine v prsnem košu, akumulacija odvečne tekočine okrog srca, srčni infarkt, odpoved srca
- **Krvne žile:** vnetje vene, naval vročine
- **Pljučne in nosne poti:** izcedek iz nosu, motnje glasu, zamašitev nosu, faringealni eritem, seneni nahod
- **Črevesje in usta:** nabiranje tekočine v trebušni votlini, gastroezofagealna refluksna bolezen, povečano izločanje sline, prekomerno spahovanje in riganje, vnetje ustnic, prebavne motnje, bolečina v ustih, nenormalno krčenje mišic požiralnika, zamašitev v želodcu in črevesu, želodčna razjeda, retroperitonealna fibroza, krušljive ali lomljive zobe, težave s požiranjem, motnje delovanja žlez slinavk, hemoroidi
- **Koža:** obarvanje kože, luščenje kože, prekomerna poraščenost, atrofija nohtov, prekomerno potenje
- **Splošno:** splošno poslabšanje stanja, povečanje telesne mase, pordelost in otekanje na mestu injiciranja, bolečine pri raku in krvavitev, odpoved več organov
- **Spremembe v vrednosti krvnih testov:** visok krvni sladkor, visoke vrednosti krvnih lipidov, spremembe časa koagulacije, veliko število krvnih celic, nizka ali visoka raven proteinov
- **Drugo:** pogosto uriniranje, kri v urinu, bolečine v vratu, bolečine v hrbtu, bolečine v dojkah, napetost mišic ali krči, otekanje sklepov, neprijeten občutek v okončinah, mišična oslabeledost, artritis in bolečine

Med redke (pojavi se lahko pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov) in zelo redke neželene učinke (pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov) so vključeni:

- akutna odpoved jeter
- okužba trebušne slinavke
- razpadanje mišic
- izguba voha
- alergija na sonce
- razširjena koagulacija in krvavitev
- bolezen, ki vpliva na belo možganovino
- resno obolenje s pojavom mehurjev na koži, ustih in spolovilih
- ponovitev (reaktivacija) okužbe z virusom hepatitisa B, če ste za okužbo z virusom hepatitisa B (okužba jeter) že kdaj zboleli

Če se pri vas pojavi kateri koli neželeni učinek ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen, prenehajte jemati zdravilo Teysuno in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Teysuno

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP ali Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Teysuno

- Zdravilne učinkovine so tegafur, gimeracil in oteracil.
Vsaka trda kapsula vsebuje 15 mg tegafurja, 4,35 mg gimeracila in 11,8 mg oteracila (v obliki monokalija).
- Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: laktoza monohidrat, magnezijev stearat
Ovojnica kapsule: želatina, rdeč železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), natrijev lavrilsulfat, smukec
Tiskarsko črnilo: rdeč železov oksid (E172), rumen železov oksid (E172), indigotin (E132), karnauba vosek, beljeni šelak, glicerilmonooleat

Izgled zdravila Teysuno in vsebina pakiranja

Trde kapsule imajo belo telo z rjavim neprosojnim pokrovčkom in odtisom "TC448" v sivi barvi. Zapakirane so v pretisnih omotih po 14 kapsul.

Vsako pakiranje vsebuje 42 kapsul, 84 kapsul ali 126 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

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

tegafur/gimeracil/oteracil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Teysuno in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Teysuno
3. Kako jemati zdravilo Teysuno
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Teysuno
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Teysuno in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Teysuno vsebuje zdravilne učinkovine tegafur, gimeracil in oteracil.

Zdravilo Teysuno sodi v skupino fluoropirimidinov, znanih kot "antineoplastična zdravila", ki zaustavijo rast rakavih celic.

Zdravilo Teysuno predpiše zdravnik za:

- Zdravljenje odraslih oseb z napredovalim rakom želodca, jemlje pa se s cisplatinom, še enim zdravilom proti raku.
- Zdravljenje raka debelega črevesa in danke, ki se je razširil (metastaziral) ter pri katerih zaradi neželenih učinkov na kožo rok in stopal (sindrom roka-noga) ali zaradi neželenih učinkov na srce ni mogoče nadaljevati zdravljenja z drugim fluoropirimidinom (zdravilom proti raku iz iste skupine zdravil, kot je zdravilo Teysuno). Pri teh bolnikih se zdravilo Teysuno uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Teysuno

Ne jemljite zdravila Teysuno:

- če ste alergični na tegafur, gimeracil, oteracil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če jemljete drugo zdravilo proti raku s fluoropirimidinom, kot sta fluorouracil in kapecitabin, ali če ste imeli hude in nepričakovane reakcije na fluoropirimidine;
- če veste, da nimate nobene aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (popolno pomanjkanje DPD);
- če ste noseči ali dojite;
- če imate hude bolezni krvi;
- če imate ledvično bolezen, ki zahteva dializo;
- če se zdaj zdravite ali ste se v zadnjih 4 tednih zdravili z brivudinom, ki se uporablja kot del zdravljenja herpes zostra (norice ali pasovec).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Teysuno se posvetujte z zdravnikom:

- če imate bolezni krvi;

- če imate obolenje ledvic;
- če imate želodčne in/ali črevesne težave, kot so bolečine, driska, bruhanje in dehidracija;
- če imate očesne motnje, kot so "suhe oči" ali močnejše solzenje;
- če imate ali ste preboleli okužbo jeter z virusom hepatitisa B. Vaš zdravnik vas bo morda želel natančno spremljati;
- če imate delno pomanjkanje aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD);
- če imate družinskega člana, ki ima delno ali popolno pomanjkanje aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD).

Pomanjkanje DPD: pomanjkanje DPD je genetsko stanje, ki navadno ne povzroča težav z zdravjem, razen, če prejmete določena zdravila. Če imate pomanjkanje DPD in vzamete zdravilo Teysuno, je pri vas povečano tveganje za pojav hudih neželenih učinkov (nevedeni so v poglavju 4, Možni neželeni učinki). Priporočljivo je, da vas pred začetkom zdravljenja testirajo na pomanjkanje DPD. Če nimate nobene aktivnosti encima (ta encim pri vas ne deluje), zdravila Teysuno ne smete prejeti. Če imate zmanjšano aktivnost encima (delno pomanjkanje) encima, vam bo zdravnik morda predpisal zmanjšan odmerek. Tudi če so rezultati testiranja na pomanjkanje DPD negativni, se lahko vseeno pojavijo hudi in življenjsko nevarni neželeni učinki.

Otroci in mladostniki

Zdravila Teysuno ne priporočajo za otroke, mlajše od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Teysuno

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravljenjem z zdravilom Teysuno (vključno z obdobji premora, ko kapsul zdravila Teysuno ne jemljete), ne smete jemati brivudina (protivirusnega zdravila za zdravljenje pasovca ali noric). Če ste jemali brivudin, morate po končanem jemanju brivudina počakati najmanj 4 tedne, preden začnete jemati zdravilo Teysuno. Glejte tudi poglavje "Ne jemljite zdravila Teysuno".

Posebej pazljivi morate biti, če jemljete:

- druga zdravila na osnovi fluoropirimidinov, kot je antimikotik flucitozin. Zdravila Teysuno ne smete uporabiti kot nadomestek za druga peroralna zdravila s fluoropirimidinom;
- inhibitorje encima CYP2A6, ki aktivira zdravilo Teysuno, kot sta tranilcipromin in metoksalen;
- folno kislino (pogosto se uporablja pri kemoterapiji z metotreksatom);
- zdravila proti strjevanju krvi: kumarinske antikoagulate, kot je varfarin;
- zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov ali tremorjev, kot je fenitoin, ali
- zdravila, s katerimi se zdravi protin, kot je alopurinol.

Zdravilo Teysuno skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Teysuno se jemlje vsaj eno uro pred obrokom ali eno uro po obroku.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, ali nameravate zanositi, morate pred začetkom zdravljenja o tem obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, ne smete jemati zdravila Teysuno.

Med zdravljenjem z zdravilom Teysuno in do 6 mesecev po zdravljenju morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če v tem času zanosite, morate o tem obvestiti svojega zdravnika.

Če jemljete zdravilo Teysuno, ne smete dojiti.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri upravljanju vozil ali strojev bodite previdni, kajti zaradi zdravila Teysuno lahko postanete utrujeni, občutite slabost ali imate zamegljen vid. V primeru dvomov se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Teysuno vsebuje

laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Teysuno

Pri jemanju zdravila Teysuno natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Vaš zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek morate vzeti, kdaj ga morate vzeti in koliko časa ga morate jemati. Zdravnik bo določil odmerek zdravila Teysuno glede na vašo višino in telesno maso. Če imate preveč hude neželene učinke, vam zdravnik lahko zmanjša odmerek.

Teysuno kapsule je treba pogoltniti z vodo vsaj eno uro pred obrokom ali eno uro po obroku. Zdravilo Teysuno morate jemati dvakrat dnevno (zjutraj in zvečer).

Za zdravljenje raka želodca:

Teysuno kapsule se običajno jemljejo 21 dni, ki jim sledi 7-dnevni odmor (takrat se kapsule ne jemljejo). To 28-dnevno obdobje pomeni en cikel zdravljenja. Cikli se ponavljajo.

Zdravilo Teysuno se predpiše s še enim zdravilom proti raku, ki se imenuje cisplatin. Zdravilo cisplatin se ukine po šestih ciklih zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Teysuno se po ukinitvi cisplatina lahko nadaljuje.

Za zdravljenje raka debelega črevesa ali danke, ki se je razširil:

Kapsule zdravila Teysuno se običajno jemljejo 14 dni, čemur sledi 7 dnevni premor (ko se kapsule zdravila ne vzamejo). To 21 dnevno obdobje je en cikel zdravljenja. Cikli se ponavljajo.

Zdravilo Teysuno se lahko daje skupaj z drugimi zdravili proti raku (cisplatin, oksaliplatin, irinotekan ali bevacizumab), kar je odvisno od vašega zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Teysuno, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot vam je bilo naročeno, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Teysuno

Ne zaužijte izpuščenega odmerka in ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nadaljujte z rednim urnikom jemanja in se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Teysuno

Neželenih učinkov po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Teysuno ni. Če uporabljate zdravila proti strjevanju krvi ali antiepileptična zdravila, vam bo zdravnik v primeru prekinitve zdravljenja z zdravilom Teysuno morda moral prilagoditi odmerek zdravil, ki jih jemljete.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Teysuno neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Medtem ko nekatere simptome brez težav prepoznajo kot neželene učinke že sami bolniki, je za identifikacijo določenih simptomov treba opraviti krvni test. O tem se boste pogovorili s svojim zdravnikom, ki vas bo seznanil z možnimi tveganji in koristmi tega zdravljenja.

Med zelo pogoste neželene učinke (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so vključeni:

- **Driska, navzea, bruhanje, zaprtost**
 - o Če imate drisko več kot 4-krat na dan ali sredi noči ali če imate vnetje ustne sluznice skupaj z drisko, **prenehajte jemati zdravilo Teysuno in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**
 - o Če imate drisko, ne uživajte vlakninsko bogate, mastne in začinjene hrane.
 - o Med obroki pijte veliko tekočine, da nadomestite izgubljeno tekočino in da preprečite dehidracijo, znižanje volumna krvi in neravnovesje soli ali kemičnih snovi v krvi.
 - o Če imate občutek siljenja na bruhanje oziroma bruhanje po odmerku zdravila, o tem zagotovo obvestite svojega zdravnika. Odmerka, ki ste ga izbruhali, ne nadomeščajte.
 - o Če ste v 24-ih urah bruhanje več kot dvakrat, **prenehajte jemati zdravilo Teysuno in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**
 - o V primeru navzee in bruhanja se priporoča:
 - Če občutite slabost, se ulezite ali globoko dihajte.
 - Ne nosite tesnih oblačil.
- **Majhno število rdečih krvnih celic**, kar povzroči anemijo:
 - o Lahko imate simptome, kot so hladne roke in noge, bledica, omotica, utrujenost in zasoplost.
 - o Če imate katerega koli izmed zgoraj naštetih simptomov, se ne naprezajte preveč, temveč se izdatno naspite in odpočijte.
- **Majhno število belih krvnih celic**, kar poveča nevarnost hude lokalne okužbe (npr. oralne, pljučne ali urinske) ali okužbe krvi
 - o Lahko imate simptome, kot so povišana telesna temperatura, mrzlica, kašelj in vnetje žrela.
 - o Če imate telesno temperature povišano na 38,5 °C ali več, **prenehajte jemati zdravilo Teysuno in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**
 - o Če želite preprečiti okužbo, se izogibajte množicam, ob prihodu domov grgrajte tekočino, pred obroki ter pred in po uporabi stranišča pa si umivajte roke.
- **Majhno število trombocitov**, kar poveča možnost krvavitve:
 - o Če krvavite na koži, v ustih (zaradi umivanja zob), nosu, na respiratornem traktu, v želodcu, črevesju itd., **prenehajte jemati zdravilo Teysuno in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**
 - o Če želite preprečiti krvavitev, se izogibajte težkemu delu ali napornim športom, tako da boste preprečili poškodbe in modrice. Nosite ohlapna oblačila, da zaščitite kožo. Nežno si umivajte zobe in lahko se useknite.
- **Izguba apetita (anoreksija)** lahko povzroči zmanjšanje telesne mase in dehidracijo
 - o Če ne jeste in/ali ne pijete dovolj vode, lahko postanete dehidrirani.
 - o Če postanete dehidrirani, imate lahko simptome, kot so suha usta, oslabelost, suha koža, omotica in krči.
 - o Poskusite redno in pogosto uživati majhne obroke. Izogibajte se hrani, ki je bogata z maščobami in ima izrazit vonj. Čeprav niste lačni, jejte kolikor morete, da ohranite ustrezno hranilno vrednost.
 - o Če ste utrujeni in imate povišano telesno temperaturo, hkrati pa ste izgubili apetit, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- **Bolezni živčevja:** občutite lahko otrplost, ščemenje, bolečino, nenormalne občutke, mišično oslabelost, tresenje ali imate gibalne težave.
- **Oslabelost in utrujenost**, ki sta lahko neželena učinka, povzročena z drugimi zdravili.

Med pogoste neželene učinke (pojavi se lahko pri 1 do 10 od 100 bolnikov) so vključeni:

- **Živci:** glavobol, omotica, nespečnost, spremembe okusa
- **Oči:** očne težave, neprijeten občutek pri močnejšem ali šibkejšem solzenju, težave z vidom, huda bolezen z mehurčki na očeh, izjedanje površinske plasti očesa (erozija roženice)
- **Ušesa:** slušne težave
- **Krvne žile:** visok ali nizek krvni tlak, krvni strdki na nogah in v pljučih
- **Pljučne in nosne poti:** kratka sapa, kašelj
- **Črevesje in usta:** suha usta, vnetje ustne sluznice, žrela in požiralnika, kolcanje, bolečine v trebuhu, prebavne težave, vnetje želodca ali črevesja, perforacija želodca, tankega črevesa in debelega črevesa

- **Jetra:** rumeno obarvanje očesnih beločnic in kože, spremembe v vrednosti krvnih testov, ki kažejo delovanje jeter
- **Koža:** izguba las, srbenje, izpuščaj (ali dermatitis, kožna reakcija), suha koža, reakcije na rokah in nogah (bolečina, otekanje in pordelost rok in/ali nog), pigmentne lise na koži
- **Ledvica:** zmanjšana količina urina, spremembe v vrednosti krvnih testov, ki kažejo delovanje ledvic, ter ledvična okvara in odpoved
- **Drugo:** mrzlice, zmanjšanje telesne mase, otekanje na določenih mestih ter bolečine v mišicah in kosteh

Med občasne neželene učinke (pojavi se lahko pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov) so vključeni:

- **Psihološki učinki:** vidno in slušno zaznavanje stvari, ki ne obstajajo, osebne spremembe, nesposobnost sedeti pri miru, zmedenost, nervoznost, depresija, spolna disfunkcija
- **Živci:** motnje glasu, nesposobnost izgovaranja in razumevanja besed, težave s spominom, negotov korak, težave z ravnotežjem, oslabele enega dela telesa, zaspanost, vnetje živcev, motnje voha, možganska disfunkcija, omedlevica, izguba zavesti, kap, epileptični napadi
- **Oči:** srbeče in rdeče oči, alergijske reakcije pri očeh, povešanje zgornje veke
- **Ušesa:** vertigo, zamašitev ušesa, neprijeten občutek v ušesu
- **Srce:** nepravilen ali hiter srčni utrip, bolečine v prsnem košu, akumulacija odvečne tekočine okrog srca, srčni infarkt, odpoved srca
- **Krvne žile:** vnetje vene, naval vročine
- **Pljučne in nosne poti:** izcedek iz nosu, motnje glasu, zamašitev nosu, faringealni eritem, seneni nahod
- **Črevesje in usta:** nabiranje tekočine v trebušni votlini, gastroezofagealna refluksna bolezen, povečano izločanje sline, prekomerno spahovanje in riganje, vnetje ustnic, prebavne motnje, bolečina v ustih, nenormalno krčenje mišic požiralnika, zamašitev v želodcu in črevesu, želodčna razjeda, retroperitonealna fibroza, krušljive ali lomljive zobe, težave s požiranjem, motnje delovanja žlez slinavk, hemoroidi
- **Koža:** obarvanje kože, luščenje kože, prekomerna poraščenost, atrofija nohtov, prekomerno potenje
- **Splošno:** splošno poslabšanje stanja, povečanje telesne mase, pordelost in otekanje na mestu injiciranja, bolečine pri raku in krvavitev, odpoved več organov
- **Spremembe v vrednosti krvnih testov:** visok krvni sladkor, visoke vrednosti krvnih lipidov, spremembe časa koagulacije, veliko število krvnih celic, nizka ali visoka raven proteinov
- **Drugo:** pogosto uriniranje, kri v urinu, bolečine v vratu, bolečine v hrbtu, bolečine v dojkah, napetost mišic ali krči, otekanje sklepov, neprijeten občutek v okončinah, mišična oslabeleost, artritis in bolečine

Med redke (pojavi se lahko pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov) in zelo redke neželene učinke (pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov) so vključeni:

- akutna odpoved jeter
- okužba trebušne slinavke
- razpadanje mišic
- izguba voha
- alergija na sonce
- razširjena koagulacija in krvavitev
- bolezen, ki vpliva na belo možganovino
- resno obolenje s pojavom mehurjev na koži, ustih in spolovilih
- ponovitev (reaktivacija) okužbe z virusom hepatitisa B, če ste za okužbo z virusom hepatitisa B (okužba jeter) že kdaj zboleli

Če se pri vas pojavi kateri koli neželeni učinek ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen, prenehajte jemati zdravilo Teysuno in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Teysuno

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP ali Uporabno do.. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Teysuno

- Zdravilne učinkovine so tegafur, gimeracil in oteracil.
Vsaka trda kapsula vsebuje 20 mg tegafurja, 5,8 mg gimeracila in 15,8 mg oteracila (v obliki monokalija).
- Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: laktoza monohidrat, magnezijev stearat
Ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), natrijev lavrilsulfat, smukec
Tiskarsko črnilo: rdeč železov oksid (E172), rumen železov oksid (E172), indigotin (E132), karnauba vosek, beljeni šelak, glicerilmonooleat

Izgled zdravila Teysuno in vsebina pakiranja

Trde kapsule imajo belo telo z belim pokrovčkom in odtisom "TC442" v sivi barvi. Zapakirane so v pretisnih omotih po 14 kapsul.

Vsako pakiranje vsebuje 42 kapsul ali 84 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.