**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 15 mg tegafuuria, 4,35 mg gimerasiilia ja 11,8 mg oterasiilia (monokaliumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Jokainen kova kapseli sisältää 70,2 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova
Kapselissa on valkoinen, läpikuultamaton pohjaosa ja läpikuultamaton ruskea kansiosa, johon on painettu harmaalla teksti ”TC448”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Teysuno on tarkoitettu aikuisille

- pitkälle edenneen mahasyövän hoitoon yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa (ks. kohta 5.1)
- monoterapiana tai oksaliplatiinin tai irinotekaanin yhdistelmähoitona joko ilman bevakitsumabia tai bevakitsumabin kanssa metastaattisen kolorektaalisyövän hoitoon, kun hoidon jatkaminen muulla fluoropyrimidiinillä ei ole mahdollista liitännäishoitoon tai metastaaseihin kytkeytyvän käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiovaskulaarisen toksisuuden vuoksi.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Teysunoa saa määrätä vain laillistettu lääkäri, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkkeiden käytöstä syöpäpotilaiden hoidossa.

Potilaille tulee antaa pahoinvointia ja ripulia ehkäiseviä lääkkeitä avohoitolääkemääräyksellä.

Potilaan BSA on laskettava uudestaan ja Teysuno-annosta muutettava, jos potilaan paino nousee tai laskee ≥10 %:lla painosta, jota käytettiin edellisen BSA:n laskemiseen, ja jos painonmuutos ei selkeästi liity nesteretentioon.

Annostus

*Pitkälle edennyt mahasyöpä, yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa*

Teysunon suositeltu normaaliannos yhdessä sisplatiinin kanssa annosteltuna on 25 mg/m$^2$ (tegafuuripitoisuutena ilmaistuna) kaksi kertaa vuorokaudessa, aamulla ja illalla, 21 peräkkäisenä päivänä, minkä jälkeen pidetään 7 päivän tauko (= 1 hoitosykli). Tätä hoitosykliä toistetaan 4 viikon välein.

Taulukossa 1 esitetään Teysunon ja sisplatiinin normaalit ja pienennetyt annokset ja taulukossa 2

Teysuno-annokset kehon pinta-alan (Body Surface Area, BSA) perusteella laskettuna, kun sitä käytetään yhdistelmähoidossa sisplatiinin kanssa.

Sisplatiinin suositeltu annos tässä hoito-ohjeessa on 75 mg/m$^2$ annosteltuna laskimonsisäisenä infuusiona 4 viikon välein. Sisplatiinin käyttö keskeytetään 6 hoitosyklin jälkeen Teysunon käyttöä keskeyttämättä. Jos sisplatiinin käyttö keskeytetään ennen 6. hoitosykliä, hoito pelkällä Teysunolla voidaan aloittaa uudelleen, mikäli uudelleen aloittamisen kriteerit täyttyvät.

Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, ja laboratoriokokeita mm. veriarvojen, maksan toiminnan ja seerumin elektrolyyttien seuraamiseksi suoritettava tiheästi. Hoito on keskeytettävä, jos havaitaan taudin etenemistä tai sietämätöntä toksisuutta.

Katso ohjeet hoitoa edeltävästä ylinesteytyksestä (hyperhydraatio) sisplatiinin valmisteyhteenvedosta.

*Teysuno-annokset pitkälle edenneessä mahasyövässä*

Taulukko 1: Normaaliannos ja Teysunon ja/tai sisplatiinin hyväksytyt annoksen pienennykset pitkälle edenneessä mahasyövässä

| **Lääkevalmiste** | **Normaaliannos (mg/m$^2$)** | **Annoksen pienennys 1 (mg/m$^2$)** | **Annoksen pienennys 2 (mg/m$^2$)** |
|---|---|---|---|
| Teysuno | 25[a] | 20[a] | 15[a] |
| ja/tai | | | |
| sisplatiini | 75 | 60 | 45 |
| [a] Tegafuurin pitoisuutena ilmaistuna. | | | |

*Teysuno-annosten laskeminen pitkälle edenneessä mahasyövässä*

Taulukko 2: Normaalit ja pienennetyt annokset pitkälle edenneessä mahasyövässä kehon pinta-alan (m$^2$) perusteella laskettuna

| **Teysuno-annos** | **Yksi annos (mg) (kukin annostus)[a]** | **Vuorokausiannos yhteensä[a]** | **Kapseleiden määrä annosta kohden (2 annosta/vrk)** | |
|---|---|---|---|---|
| **Normaaliannos: 25 mg/m$^2$** | | | **15 mg kapseli[a] (ruskea/valkoinen)** | **20 mg kapseli[a] (valkoinen)** |
| BSA ≥ 2,30 m$^2$ | 65 | 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 |
| **Ensimmäinen annoksen pienennys[a]: 20 mg/m$^2$:aan** | | | | |
| 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 |
| **Toinen annoksen pienennys[a]: 15 mg/m$^2$:aan** | | | | |
| 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 |
| Laske BSA kahden desimaalin tarkkuudella.<br>[a] Tegafuurin pitoisuutena ilmaistuna.. | | | | |

*Monoterapiana tai oksaliplatiinin tai irinotekaanin yhdistelmähoitona joko ilman bevakitsumabia tai bevakitsumabin kanssa metastaattisen kolorektaalisyövän hoitoon, kun hoidon jatkaminen muulla fluoropyrimidiinillä ei ole mahdollista käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiovaskulaarisen toksisuuden vuoksi.*

Suositeltu annostus metastaattisen kolorektaalisyövän monoterapiaan on 30 mg/m$^2$ kahdesti vuorokaudessa päivinä 1–14 viikon välein (± bevakitsumabi 7,5 mg/kg päivänä 1). Yhdistelmähoitoon (oksaliplatiinin tai irinotekaanin kanssa) suositellaan annostusta 25 mg/m$^2$ kahdesti vuorokaudessa päivinä 1–14 viikon välein.

*Teysuno-annokset metastaattisessa kolorektaalisyövässä*

Taulukko 3a: Suositeltu normaaliannos ja annoksen sallittu pienentäminen, kun metastaattisen kolorektaalisyövän hoitoon käytetään Teysunoa monoterapiana

| **Lääkevalmiste** | **Normaaliannos (mg/m$^2$)** | **Annoksen pienennys 1 (mg/m$^2$)** | **Annoksen pienennys 2 (mg/m$^2$)** |
|---|---|---|---|
| Teysuno | 30[a] | 25[a] | 20[a] |
| [a] Tegafuurin pitoisuutena ilmaistuna. | | | |

Taulukko 3b: Suositeltu normaaliannos ja annoksen sallittu pienentäminen, kun metastaattisen kolorektaalisyövän hoitoon käytetään Teysunoa yhdistelmähoitona.

| **Lääkevalmiste** | **Normaaliannos (mg/m2)** | **Annoksen pienennys 1 (mg/m2)** |
|---|---|---|
| Teysuno | 25[a] | 20[a,e] |
| ja/tai | | |
| oksaliplatiini[b,c,d] | 130 | 100[e] |
| irinotekaani[c,d] | 150–225[f] | |
| [a] Tegafuurin pitoisuutena ilmaistuna.<br>[b] Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. Oncology. 2011;81(2):65-72.<br>[c] Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. Acta Oncol. 2016;55(7):881-885.<br>[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.<br>[e] Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):376-388.<br>[f] Vaikka irinotekaanin ihanneannosta ei tunneta ja sitä käytetään samanaikaisesti Teysunon kanssa 150–225 mg/m$^2$, eniten kokemusta on irinotekaanin käytöstä annoksella 180-200 mg/m$^2$.<br>[g] Suositusta ei voi antaa ja pienennys määritellään aloitusannoksen mukaan. | | |

*Teysuno-annoksen laskeminen metastaattisessa kolorektaalisyövässä*

Taulukko 4: Suositellun normaaliannoksen ja pienennetyn annoksen laskeminen kehon pinta-alan ($m^2$) mukaan metastaattisen kolorektaalisyövän hoidossa

| **Teysuno-annos** | **Yksi annos (mg) (kukin annostus)[a]** | **Vuorokausiannos yhteensä[a]** | **Kapseleiden määrä annosta kohden (2 annosta/vrk)** | |
|---|---|---|---|---|
| **Normaaliannos: 30 mg/$m^2$** | | | 15 mg:n kapseli[a] (ruskea/valkoinen( | 20 mg:n[a] kapseli (valkoinen) |
| 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 |
| **Ensimmäinen annoksen pienennys[a]: 25 mg/$m^2$:aan** | | | | |
| 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 |
| **Toinen annoksen pienennys[a]: 20 mg/$m^2$:aan** | | | | |
| 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 |

Laske BSA kahden desimaalin tarkkuudella.
[a] Tegafuurin pitoisuutena ilmaistuna.
Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93
# 25 mg/$m^2$ on normaaliannos yhdistelmähoidossa oksaliplatiinin tai irinotekaanin kanssa.

*Hoidon aikaiset annosmuutokset*

*Yleistä*

Teysunon aiheuttama toksisuus tulee hoitaa oireenmukaisesti ja/tai keskeyttämällä hoito tai pienentämällä annosta. Teysunoa ottaville potilaille on kerrottava riskeistä ja neuvottava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos heillä esiintyy kohtalaisia tai vaikeita toksisuuden oireita.

Toksisuuden vuoksi väliin jätettyjä annoksia ei korvata; jos potilas oksentaa saamansa annoksen, tätä annosta ei pidä uusia.

Jos Teysuno-annosta on pienennetty, sitä ei saa jälleen suurentaa.

*Teysunon annosmuutoksia koskevat kriteerit*

Toksisuuden vuoksi suoritettavat annosmuutokset on tehtävä taulukoiden 1, 3, 5, 6 ja 7 mukaisesti. Toksisuustapauksissa kunkin lääkkeen annosta voidaan pienentää enintään kaksi peräkkäistä kertaa taulukossa 1 esitetyllä tavalla, kun kyseessä on pitkälle edennyt mahasyöpä. Jos kyseessä on metastaattinen kolorektaalisyöpä, katso toksisuuteen liittyvät annoksen

pienennysohjeet taulukosta 3. Jokaisen annoksen pienennyksen seurauksena lääkeannos on noin 20–25 % pienempi.

Taulukossa 2 on lisätietoja kullakin annostasolla annettavasta Teysuno-kapselien määrästä, kun kyseessä on pitkälle edennyt mahasyöpä.

Kun kyseessä on metastaattinen kolorektaalisyöpä, lisätietoja kullakin annostasolla annettavasta Teysuno-kapselien määrästä on taulukossa 4. Teysuno-hoidon uudelleen aloittamisen kriteerit, ks. taulukko 8.

Kun Teysunoa käytetään yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa, toksisuuden vuoksi tarvittavat Teysunon annosmuutokset voidaan tehdä kahdella tavalla.

*4 viikon hoitosyklin aikana*

Teysunoa annetaan ainoastaan jokaisen hoitosyklin päivinä 1-21, s.o. hoitoa ei saa antaa hoitosyklin päivinä 22-28. Hoitosyklissä väliin jääneitä päiviä, kun lääke on jätetty antamatta toksisuuden vuoksi, ei saa korvata.

Hoitosyklin aikaiset annosmuutokset suoritetaan jokaisen yksittäisen lääkevalmisteen osalta, jolla katsotaan olevan kausaalinen suhde toksisuuteen, mikäli tällainen erottaminen on mahdollista. Jos kumpaakin lääkettä pidetään toksisuuden aiheuttajana, tai jos niitä ei ole mahdollista erottaa, tulee kummankin lääkkeen annosta pienentää taulukossa esitettyjen annoksen pienennyssuositusten mukaisesti.

*Seuraavien hoitosyklien alussa*
Jos joko Teysuno- tai sisplatiinihoidon lykkääminen on aiheellista, kummankin lääkkeen antoa on lykättävä, kunnes vaatimukset kummankin lääkkeen uudelleen aloittamiselle on täytetty, jollei jomman kumman lääkkeen käyttöä ole pysyvästi lopetettu.

*Teysunon annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä yleensä, lukuun ottamatta hematologista toksisuutta ja munuaistoksisuutta*

Taulukko 5: Teysuno-annosten pienentäminen hoitoon liittyvien toksisuuksien yhteydessä yleensä, lukuun ottamatta hematologista toksisuutta ja munuaistoksisuutta

| **Toksisuusasteet[a]** | **Teysunon annosmuutokset 21 päivän hoitosyklin aikana** | **Teysunon annosmuutos seuraavaa annosta / hoitosykliä varten** |
|---|---|---|
| **Aste 1** | | |
| Mikä tahansa esiintyminen | Hoitoa jatketaan samalla annostasolla | Ei muutosta |
| **Aste 2[b,c]** | | |
| Mikä tahansa esiintyminen | Hoito keskeytetään, kunnes saavutetaan aste 0 tai aste 1 | Ei muutosta |
| **Aste 3 tai korkeampi[c]** | | |
| Ensimmäinen esiintyminen | Hoito keskeytetään, kunnes saavutetaan aste 0 tai aste 1 | Pienennetään 1 annostasolla edellisestä annostasosta |
| Toinen esiintyminen | Hoito keskeytetään, kunnes saavutetaan aste 0 tai aste 1 | Pienennetään 1 annostasolla edellisestä annostasosta |
| Kolmas esiintyminen | Hoito keskeytetään | Hoito keskeytetään |

[a] Cancer Therapy Evaluation Program ( US National Cancer Institute, version 3.0) -ohjelman haittavaikutuksia koskevien yleisten termistökriteerien (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) mukaan.
[b] Asteen 2 pahoinvointiin ja oksenteluun käytettävä antiemeettinen hoito on optimoitava ennen Teysuno-hoidon keskeyttämistä.
[c] Potilaan hoitoa voidaan jatkaa hoitavan lääkärin harkinnan mukaan annosta pienentämättä tai lääkkeen antoa keskeyttämättä haittavaikutusten (asteesta riippumatta) yhteydessä, joiden ei odoteta muuttuvan vakaviksi tai

| |
|---|
| hengenvaarallisiksi (esim. alopekia, sukupuolitoiminnan muutokset ja kuiva iho). |

*Annosmuutokset munuaistoksisuudessa*

Kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on määritettävä jokaisen syklin alussa ennen hoidon aloittamista päivänä 1.

Taulukko 6: Teysunon ja sisplatiinin annosmuutokset hoitosyklin alussa todettujen kreatiniinipuhdistuma-arvojen perusteella

| **Kreatiniinipuhdistuma** | **Teysunon annosmuutokset hoitosyklin alussa** | **Sisplatiinin annosmuutokset hoitosyklin alussa** |
|---|---|---|
| ≥50 ml/min | Ei annosmuutosta | Ei annosmuutosta |
| 30–49 ml/min | Hoito aloitetaan yhtä annostasoa alhaisemmalla annoksella | Sisplatiinihoito aloitetaan annoksella, joka on 50 % pienempi kuin edellisen hoitosyklin annos |
| <30 ml/min[a] | Hoito keskeytetään, kunnes uudelleen aloittamisen kriteeri (≥30 ml/min) täyttyy, jonka jälkeen hoito aloitetaan yhtä annostasoa alhaisemmalla annoksella | Hoito keskeytetään, kunnes uudelleen aloittamisen kriteeri (≥30 ml/min) täyttyy, jonka jälkeen hoito aloitetaan annoksella, joka on 50 % pienempi kuin edellisen hoitosyklin annos |
| [a] Teysuno-hoitoa ei suositella potilaille, joiden CrCl on <30 ml/min, ellei hoidosta saatava hyöty ole selvästi suurempi kuin sen aiheuttamat riskit. Katso ohjeet kohdasta ”*Annosmuutokset erityisryhmissä / Heikentynyt munuaisten toiminta.”* | | |

*Annosmuutokset hematologisessa toksisuudessa*

Taulukko 7: Hematologiset toksisuudet, joiden yhteydessä Teysuno-hoito on keskeytettävä

| Yksiköt | Neutrofiilit | Verihiutaleet | Hemoglobiini | Teysunon annosmuutos |
|---|---|---|---|---|
| KY | <0,5 x $10^9$/l | <25 x $10^9$/l | 4,0 mmol/l | Hoito keskeytetään, kunnes uudelleen aloittamisen kriteeri täyttyy (ks. Taulukko 8), ja annostus aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa alhaisemmalla annoksella |

*Teysuno-hoidon uudelleen aloittamisen kriteerit*

Taulukko 8: Teysuno-hoidon uudelleen aloittamisen vähimmäiskriteerit hoidon toksisuudesta johtuvan keskeyttämisen jälkeen

| Ei-hematologinen | Hematologinen |
|---|---|
| Lähtötaso tai aste 1 | Verihiutalemäärä ≥100 x $10^9$/l |
| Laskettu kreatiniinipuhdistuma ≥30 ml/min[a] | Neutrofiilit ≥1,5 x $10^9$/l |
| | Hemoglobiini ≥6,2 mmol/l |
| CrCl on laskettava jokaisen syklin alussa ennen hoidon aloittamista Päivänä 1. | |
| [a] Teysuno-hoitoa ei suositella potilaille, joiden CrCl on <30 ml/min, ellei hoidosta saatava hyöty ole selvästi suurempi kuin sen aiheuttamat riskit. Katso ohjeita ”*Annosmuutokset erityisryhmissä / Heikentynyt munuaisten toiminta.”* | |

*Annosmuutokset erityisryhmissä*

*Heikentynyt munuaisten toiminta*

- Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl 51–80 ml/min)

  Normaaliannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joiden munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt (ks. kohta 5.2).

- Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl 30–50 ml/min)

  Suositeltu normaaliannos potilaille, joiden munuaisten toiminta on kohtalaisesti heikentynyt, on 20 mg/$m^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa (tegafuuripitoisuutena ilmaistuna) (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

- Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl alle 30 ml/min)

  Päivittäisen 5-FU-altistuksen voidaan odottaa olevan jokseenkin sama heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla, jotka saavat 20 mg/$m^2$ kerran vuorokaudessa, kuin normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla (ks. kohta 5.2), jotka saavat 30 mg/$m^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa. Teysunon käyttöä ei kuitenkaan suositella, ellei siitä saatava hyöty ole selvästi suurempi kuin sen aiheuttamat riskit, sillä se saattaa lisätä veren ja imukudoksen häiriöihin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

  Tietoa ei ole saatavilla Teysunon käytöstä potilailla, joilla on dialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.3).

*Iäkkäät*

Normaaliannoksen muuttamista ei suositella kummassakaan käyttöaiheessa ≥70 vuoden ikäisille potilaille (ks. kohta 4.8).

Jos kyseessä on iäkäs ja haavoittuvainen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastava potilas, **jonka hoidon jatkaminen muulla fluoropyrimidiinillä ei ole mahdollista käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiotoksisuuden vuoksi**, suositeltava annos on 20 mg/m$^2$ (ilmaistuna tegafuurin pitoisuutena) kahdesti vuorokaudessa, aamuin ja illoin, 14 peräkkäisenä päivänä viikon välein yhdessä pienennetyn oksaliplatiiniannoksen kanssa (100 mg/m$^2$ kolmen viikon hoitojakson päivänä 1).

*Heikentynyt maksan toiminta*

Normaaliannoksen muuttamista ei suositella kummassakaan käyttöaiheessa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

*Etnisyys*

Normaaliannoksen muuttamista ei suositella kummassakaan käyttöaiheessa etnisyydeltään aasialaisille potilaille (ks. kohta 5.2).

*Pediatriset potilaat*

Teysunon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Sen vuoksi Teysunoa ei pidä antaa alle 18 vuoden ikäisille lapsille tai nuorille.

Antotapa

Kapselit niellään veden kera vähintään tuntia ennen ruokailua tai tunti ruokailun jälkeen (ks. kohta 5.2).

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille (tegafuuri, gimerasiili ja oterasiili) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aikaisemmat vakavat tai odottamattomat reaktiot fluoropyrimidiinihoidolle.
- Tunnettu täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) puutos (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys.
- Vaikea luuydinsuppressio (vaikea leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia (ks. kohta 4.2, Taulukko 7).
- Potilaat, joilla on dialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.
- Muiden fluoropyrimidiinien samanaikainen anto Teysunon kanssa.
- Brivudiinin äskettäinen tai samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5, yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa).
- Katso sisplatiinin, oksaliplatiinin, irinotekaanin ja bevakitsumabin vasta-aiheet niiden vastaavista valmisteyhteenvedoista.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annosta rajoittavia toksisuuksia ovat ripuli ja elimistön kuivuminen (dehydraatio). Useimmat haittavaikutukset ovat palautuvia ja ne voidaan hoitaa oireenmukaisesti, keskeyttämällä hoito tai pienentämällä annosta.

Luuydinsuppressio

Hoitoon liittyvää luuydinsuppressiota, mukaan lukien neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia ja pansytopenia, on raportoitu Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Potilaita, joilla on alhainen valkosolujen määrä, on seurattava tarkasti infektion ja muiden neutropenian komplikaatioiden riskin varalta ja hoidettava tilan edellyttämällä tavalla (esim. antibiooteilla, granulosyyttejä stimuloivalla tekijällä [G-CSF]). Potilailla, joilla on alhainen verihiutalemäärä, on suurempi verenvuotoriski. Heitä on siksi seurattava tarkasti. Annosta tulisi muuttaa kohdassa 4.2 suositellulla tavalla.

Hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoituminen

Teysuno voi aiheuttaa hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen hepatiitti B -viruksen kantajille, potilaille, joilla on negatiivinen HBc-antigeenitulos ja positiivinen HBc-vasta-ainetulos, tai potilaille, joilla on negatiivinen HBs-antigeenitulos ja positiivinen HBs-vasta-ainetulos.

Potilaat tulee testata HBV-infektion varalta ennen Teysuno-hoidon aloittamista. Maksasairauksiin ja B-hepatiitin hoitoon erikoistuneita asiantuntijoita tulee konsultoida ennen hoidon aloittamista, jos potilaan serologia on hepatiitti B -positiivinen (mukaan lukien potilaat, joiden tauti on aktiivinen) tai jos potilaan HBV-testitulos osoittautuu positiiviseksi hoidon aikana. Teysuno-hoitoa tarvitsevien hepatiitti B -viruksen kantajien tilaa on seurattava tiiviisti aktiivisen HBV-infektion varalta koko hoitojakson ajan, ja jatkoseurantaa maksan toimintatestien tai virusmarkkereiden testauksen muodossa suositellaan.

Ripuli

Ripulista kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja dehydraatiotapauksissa annettava nestekorvausta ja elektrolyyttejä. Tarvittaessa annetaan ripulia ennalta ehkäisevää lääkitystä. Tavanomaisten ripulilääkkeiden (esim. loperamidi) ja laskimonsisäinen nesteiden ja elektrolyyttien anto on aloitettava ripulin varhaisessa vaiheessa. Mikäli asteen 2 tai sitä vaikeampaa ripulia esiintyy, annostus on keskeytettävä tai annosta muutettava, jos oireet jatkuvat riittävästä hoidosta huolimatta.

Dehydraatio

Dehydraatio ja siihen liittyvät elektrolyyttitasapainon häiriöt on ehkäistävä tai korjattava heti niiden ilmaantuessa. Potilaita, joilla esiintyy anoreksiaa, asteniaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, stomatiittia tai joilla on maha- tai suolitukos, on seurattava tarkasti dehydraation merkkien varalta. Dehydraatio on hoidettava aggressiivisesti uudelleen nesteytyksellä ja muilla asianmukaisilla toimenpiteillä. Mikäli asteen 2 (tai sitä vaikeampaa) ripulia esiintyy, hoito on lopetettava välittömästi ja nestehukka korjattava. Hoitoa ei pidä aloittaa, ennen kuin nestehukka ja sen taustasyyt ovat korjaantuneet tai ovat riittävässä hallinnassa. Annosmuutokset suoritetaan nestehukkaa aiheuttavan haittavaikutuksen ilmaantuessa tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Munuaistoksisuus

Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon saattaa liittyä ohimenevää, pääasiassa pre-renaalisista tekijöistä (esim. dehydraatiosta, elektrolyyttien epätasapainosta jne.) johtuvaa glomerulusten suodattumisnopeuden hidastumista. Asteen 3 tai sitä vaikeampia haittavaikutuksia, kuten veren kreatiniinipitoisuuden lisääntymistä, kreatiniinipuhdistuman heikkenemistä, toksista nefropatiaa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on kaikkia raportoitu Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Munuaisten toimintaa heijastavia parametreja (esim. seerumin kreatiniinipitoisuus, CrCl) on seurattava tarkasti munuaisten toiminnan muutosten varhaiseksi havaitsemiseksi. Jos glomerulusten suodattumisnopeudessa havaitaan hidastumista, Teysunon ja /tai sisplatiinin annosta on muutettava taulukon 6 mukaisesti ja ryhdyttävä asianmukaisiin tukitoimiin (ks. kohta 4.2).

Dehydraatio ja ripuli voivat lisätä sisplatiinin aiheuttaman munuaistoksisuuden riskiä. Ylinesteytys (tehostettu diureesi) suoritetaan sisplatiinin valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti

sisplatiinihoitoon liittyvän munuaistoksisuuden riskin pienentämiseksi.

Gimerasiili lisää altistusta 5-fluorourasiilille (5-FU) inhiboimalla DPD:tä, joka on tärkein 5-FU:ta metaboloiva entsyymi. Gimerasiili puhdistuu pääasiassa munuaisten kautta (ks. kohta 5.2); näin ollen gimerasiilin munuaispuhdistuma heikkenee ja 5-FU-altistus lisääntyy munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Hoitoon liittyvien toksisuuksien voidaan odottaa lisääntyvän 5-FU-altistuksen lisääntyessä.

Vakavasti heikentynyt munuaisten toiminta

Teysuno-hoitoa ei suositella potilaille, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt, ellei siitä saatava hyöty ole selvästi suurempi kuin sen aiheuttamat riskit, sillä se saattaa lisätä vereen ja imukudokseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja aiheuttaa odotettua suurempaa 5-FU-altistusta näillä potilailla munuaisten toiminnan vaihtelujen vuoksi (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.2).

Silmätoksisuus

Yleisimmät Euroopassa/Yhdysvalloissa suoritetuissa tutkimuksissa havaitut hoitoon liittyvät silmätoksisuudet Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla olivat kyynelhäiriöt (8,8 %), kuten lisääntynyt kyynelvuoto, silmien kuivuus ja hankittu kyynelteiden ahtauma (dakryostenoosi) (ks. kohta 4.8).

Useimmat silmien reaktiot häviävät tai parantuvat, kun lääkkeen käyttö lopetetaan ja asianmukainen hoito aloitetaan (keinokyynelten ja antibioottisten silmätippojen käyttö, lasi- tai silikoniputkien asentaminen kyynelpisteisiin tai -tiehyeisiin ja/tai silmälasien käyttö piilolasien sijaan). Silmäreaktiot on pyrittävä havaitsemaan varhaisessa vaiheessa, ja potilas lähetettävä oftalmologiseen tutkimukseen mahdollisimman pian, jos hänellä esiintyy näköä rajoittavia silmäoireita, kuten kyynelvuotoa tai sarveiskalvo-oireita.

Katso sisplatiinin valmisteyhteenvedosta tiedot sisplatiinihoidon yhteydessä havaituista silmähäiriöistä.

Kumariiniantikoagulantti

Oraalista kumariiniantikoagulanttihoitoa saavien potilaiden antikoagulanttivastetta (tromboplastiiniajan kansainvälistä normaalistettua suhdearvoa [INR] tai protrombiiniaikaa [PT]) on seurattava tarkasti ja antikoagulantin annosta muutettava sen mukaan (ks. kohta 4.5). Kumariiniantikoagulantin käyttöön on kliinisissä tutkimuksissa liittynyt INR-arvon kohoamista ja maha-suolikanavan verenvuotoa, verenvuototaipumusta, hematuriaa ja anemiaa Teysuno-hoitoa saavilla potilailla.

Brivudiini
Brivudiinia ei saa antaa samanaikaisesti Teysunon kanssa. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu kabesitabiinin kanssa tapahtuneen yhteisvaikutuksen seurauksena. Brivudiinihoidon lopettamisen ja Teysuno-hoidon aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko. Brivudiinihoito voidaan aloittaa 24 tunnin kuluttua viimeisen Teysuno-annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Jos Teysuno-hoitoa saavalle potilaalle annetaan vahingossa brivudiinia, on ryhdyttävä tehokkaisiin toimiin Teysunon toksisuuden vähentämiseksi. Potilaan ottamista viipymättä sairaalahoitoon suositellaan. Kaikkiin toimenpiteisiin pitää ryhtyä systeemisten infektioiden ja elimistön kuivumisen estämiseksi.

DPD-entsyymin induktorit

Jos DPD-entsyymin induktoria annetaan samanaikaisesti Teysunon kanssa, on mahdollista, ettei tehokasta 5-FU-altistustasoa saavuteta. Koska DPD-entsyymin induktoreita ei kuitenkaan tällä hetkellä tunneta, ei niiden ja Teysunon välistä yhteisvaikutusta voida arvioida.

**Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos:**

DPD-aktiivisuus on 5-fluorourasiilin hajottavassa aineenvaihdunnassa nopeutta rajoittava vaihe (ks. kohta 5.2). DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on siten suurempi fluoropyrimidiineihin liittyvän toksisuuden riski, mukaan lukien esimerkiksi suutulehdus, ripuli, limakalvotulehdus, neutropenia ja neurotoksisuus.

DPD-puutokseen liittyvää toksisuutta esiintyy yleensä ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annoksen lisäämisen jälkeen.

*Täydellinen DPD-puutos*

Täydellinen DPD-puutos on harvinainen tila (0,01–0,5 % kaukasialaisista). Täydellisestä DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on suuri hengenvaarallisen tai fataalin toksisuuden riski, eikä heitä saa hoitaa Teysuno-valmisteella (ks. kohta 4.3).

*Osittainen DPD-puutos*

Osittaisesta DPD-puutoksesta arvioidaan kärsivän 3–9 % kaukasialaispopulaatiosta. Osittaisesta DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on lisääntynyt vaikean ja mahdollisesti hengenvaarallisen toksisuuden riski. Tämän toksisuuden rajoittamiseksi on harkittava pienempää aloitusannosta. DPD-puutos tulee katsoa parametriksi, joka on huomioitava yhdessä muiden rutiinitoimenpiteiden kanssa annoksen pienentämisen yhteydessä. Aloitusannoksen pienentäminen voi vaikuttaa hoidon tehoon. Vaikean toksisuuden puuttuessa seuraavia annoksia voidaan suurentaa, mutta tarkasti seuraten.

*DPD-puutoksen testaaminen*

Fenotyypin ja/tai genotyypin testaamista ennen Teysuno-hoidon aloittamista suositellaan optimaalisten ennen hoitoa tapahtuvien testaamismenetelmien epävarmuuksista huolimatta. Soveltuvat kliiniset ohjeet on otettava huomioon.

Jos testiä ei ole tehty aiemmin, sitä suositellaan potilaille, joille harkitaan vaihtamista Teysuno-valmisteeseen jostain muusta fluoropyrimidiinistä käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiovaskulaarisen toksisuuden vuoksi. Näin voidaan määrittää, onko DPD-entsyymin fenotyypillä ja/tai genotyypillä osuutta toisen fluoropyrimidiinin toksisuuteen.

*DPD-puutoksen genotyyppinen luonnehdinta*

Ennen hoitoa tapahtuvalla DPYD-geenin harvinaisten mutaatioiden testauksella voidaan tunnistaa DPD-puutoksesta kärsivät potilaat.

Neljä DPYD-varianttia c.1905+1G>A [eli DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 voivat aiheuttaa DPD-entsyymiaktiivisuuden täydellisen puuttumisen tai vähenemisen. Myös muihin harvinaisiin variantteihin voi liittyä vaikean tai hengenvaarallisen toksisuuden riskin lisääntyminen.

DPYD-geenilokuksen tiettyjen homotsygoottisten ja heterotsygoottisten yhdistelmämutaatioiden (esim. näiden neljän variantin ja vähintään yhden c.1905+1G>A:n tai c.1679T>G:n alleelin yhdistelmän) tiedetään aiheuttavan täydellistä tai lähes täydellistä DPD-entsyymiaktiivisuuden puutosta.

Potilailla, joilla on tiettyjä heterotsygoottisia DPYD-variantteja (mukaan lukien c.1905+1G>A-, c.1679T>G-, c.2846A>T- ja c.1236G>A/HapB3-variantit), on lisääntynyt vaikean toksisuuden riski, kun heitä hoidetaan fluoropyrimidiineilla.

Heterotsygoottisen c.1905+1G>A-genotyypin esiintymistiheys kaukasialaisten DPYD-geenissä on noin 1 %, c.2846A>T:n 1,1 %, c.1236G>A/HapB3-varianttien 2,6–6,3 % ja c.1679T>G:n 0,07–0,1 %.

Tiedot näiden neljän DPYD-variantin esiintymistiheydestä muissa kuin kaukasialaispopulaatioissa

ovat rajalliset. Tällä hetkellä näiden neljän DPYD-variantin (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) katsotaan käytännössä puuttuvan afrikkalaista (afrikkalaisamerikkalaista) tai aasialaista alkuperää olevilta populaatioilta.

*DPD-puutoksen fenotyyppinen luonnehdinta*

DPD-puutoksen fenotyyppiseen luonnehdintaan suositellaan endogeenisen DPD-substraatin urasiilin (U) tason mittaamista verestä ennen hoitoa.

Urasiilin kohonneeseen pitoisuuteen ennen hoitoa liittyy lisääntynyt toksisuusriski. Täydellistä ja osittaista DPD-puutosta määrittäviin urasiilikynnystasoihin liittyvästä tietystä epävarmuudesta huolimatta veren urasiilitason ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml katsotaan indikoivan osittaista DPD-puutosta, johon liittyy lisääntynyt fluoropyrimidiinitoksisuuden riski. Veren urasiilitason ≥ 150 ng/ml katsotaan indikoivan täydellistä DPD-puutosta, johon liittyy hengenvaarallinen tai fataali fluoropyrimidiinitoksisuuden riski.

Mikrosatelliitti-instabiliteetti (MSI)

Teysunoa ei ole tutkittu mahasyöpää sairastavilla potilailla, joilla on MSI. 5-FU-herkkyyden ja MSI:n välinen yhteys mahasyöpää sairastavilla potilailla on epäselvä, ja Teysunon ja MSI:n välistä yhteyttä mahasyövässä ei tunneta.

Glukoosi/galaktoosi-intoleranssi/imeytymishäiriö

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Muut oraaliset fluoropyrimidiinit

Koska Teysunoa ja muita suun kautta otettavia 5-FU-yhdisteitä vertailevia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty, Teysunoa ei voi käyttää muiden suun kautta otettavien 5-FU-valmisteiden sijasta.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty aikuisilla eikä pediatrisilla potilailla.

*Brivudiini*

Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta on kuvattu brivudiinin ja fluoropyrimidiinien (esim. kapesitabiini, 5-fluorourasiili, tegafuuri) välillä. Yhteisvaikutus on seurausta brivudiinin dihydropyrimidiinidehydrogenaasia inhiboivasta vaikutuksesta, mikä johtaa fluoropyrimidiinien toksisuuden kasvuun. Tämä yhteisvaikutus voi mahdollisesti olla kuolemaan johtava. Siksi brivudiinia ei saa käyttää samanaikaisesti Teysunon kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Brivudiinin annostelun päättymisen ja Teysunon annostelun aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko. Brivudiinihoito voidaan aloittaa 24 tuntia viimeisen Teysuno-annoksen jälkeen.

*Muut fluoropyrimidiinit*

Muiden fluoropyrimidiinien, kuten kapesitabiinin, 5-FU:n, tegafuurin tai flusytosiinin samanaikainen anto saattaa johtaa additiiviseen toksisuuteen ja on vasta-aiheista. Teysunon ja muiden fluoropyrimidiinien annon välillä suositellaan pidettäväksi vähintään 7 päivän huuhtoutumisjakso. Muiden fluoropyrimidiinien valmisteyhteenvedoissa kuvattua huuhtoutumisjaksoa on noudatettava, jos Teysunoa on tarkoitus antaa muiden fluoropyrimidiinivalmisteiden jälkeen.

*CYP2A6-inhibiittorit*

Koska CYP2A6 on tärkein entsyymi tegafuurin konversiossa 5-FU:ksi, tunnetun CYP2A6-inhibiittorin ja Teysunon samanaikaista antoa on vältettävä, sillä Teysunon vaikutus saattaa heikentyä (ks. kohta 5.2).

*Folinaatti/foliinihappo*
Tietoja foliinihapon samanaikaisesta käytöstä Teysunon ja sisplatiinin kanssa ei ole saatavilla. Folinaatin/foliinihapon metaboliitit muodostavat kuitenkin ternaarisen rakenteen tymidylaattisyntaasin ja fluorodeoksiuridiinimonofosfaatin (FdUMP) kanssa, joka mahdollisesti lisää 5-FU:n sytotoksisuutta. Varovaisuutta on syytä noudattaa, sillä foliinihapon tiedetään tehostavan 5-FU:n aktiivisuutta.

*Nitroimidatsolit, metronidatsoli ja misonidatsoli mukaan lukien*

Tietoja nitroimidatsolien samanaikaisesta käytöstä Teysunon ja sisplatiinin kanssa ei ole saatavilla. Nitroimidatsolit saattavat kuitenkin vähentää 5-FU:n puhdistumaa ja siten lisätä sen plasmapitoisuuksia. Varovaisuutta on syytä noudattaa, sillä samanaikainen anto saattaa lisätä Teysunon toksisuutta.

*Metotreksaatti*

Tietoja metotreksaatin samanaikaisesta käytöstä Teysunon ja sisplatiinin kanssa ei ole saatavilla. Polyglutamoitu metotreksaatti estää kuitenkin tymidylaattisyntaasia ja dihydrofolaattireduktaasia, mikä saattaa lisätä 5-FU:n sytotoksisuutta. Varovaisuutta on syytä noudattaa, sillä samanaikainen anto saattaa lisätä Teysunon toksisuutta.

*Klotsapiini*

Tietoja klotsapiinin samanaikaisesta käytöstä Teysunon ja sisplatiinin kanssa ei ole saatavilla. Mahdollisten additiivisten farmakodynaamisten vaikutusten (myelotoksisuus) vuoksi varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, sillä samanaikainen anto saattaa lisätä Teysunon hematologisen toksisuuden riskiä ja vaikeusastetta.

*Simetidiini*

Tietoja simetidiinin samanaikaisesta käytöstä Teysunon ja sisplatiinin kanssa ei ole saatavilla. Niiden samanaikainen anto saattaa kuitenkin vähentää 5-FU:n puhdistumaa ja siten lisätä sen plasmapitoisuuksia. Varovaisuutta on syytä noudattaa, sillä samanaikainen anto saattaa lisätä Teysunon toksisuutta.

*Kumariiniantikoagulantti*

Kumariiniantikoagulantin aktiivisuus tehostuu Teysunon vaikutuksesta. Varovaisuutta on syytä noudattaa, sillä Teysunon ja kumariiniantikoagulanttihoidon samanaikainen anto saattaa lisätä verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).

*Fenytoiini*

Fluoropyrimidiinien samanaikainen anto fenytoiinin kanssa saattaa lisätä fenytoiinin plasmapitoisuutta ja aiheuttaa fenytoiinitoksisuutta. Fenytoiinin veri/plasmapitoisuuksia on syytä tarkkailla tiheästi Teysunon ja fenytoiinin samanaikaisen annon yhteydessä. Tarvittaessa fenytoiinin annosta muutetaan fenytoiinin valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaan. Jos fenytoiinitoksisuutta ilmenee, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

*Muuta*

Ei-kliinisten tietojen mukaan allopurinoli saattaa vähentää antineoplastista vaikutusta 5-FU:n fosforylaation estymisen johdosta. Siksi sen samanaikaista antoa Teysunon kanssa on vältettävä.

*Ravinto*

Teysunon anto aterian yhteydessä vähensi altistusta oterasiilille ja gimerasiilille. Tämä vaikutus oli voimakkaampi oterasiilin kuin gimerasiilin kohdalla (ks. kohta 5.2). Teysuno tulee ottaa veden kera vähintään tuntia ennen ruokailua tai tunti ruokailun jälkeen (ks. kohta 4.2).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehotettava välttämään raskaaksi tulemista Teysuno-hoidon aikana.

Miespotilaiden on käytettävä ehkäisykeinoja Teysuno-hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan sen jälkeen.
Naispotilaiden on käytettävä raskauden ehkäisyä Teysuno-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan sen jälkeen.

Raskaus

Teysunon käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Sikiön epämuodostumista on saatu joitakin tapausraportteja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Kuten muut fluoropyrimidiinit, Teysunokin aiheutti sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia eläimillä (ks. kohta 5.3). Jos potilas tulee raskaaksi Teysuno-hoidon aikana, hoito on lopetettava ja sikiöön kohdistuva mahdollinen vaara selitettävä. Perinnöllisyysneuvontaa tulisi harkita.

Imetys

Teysunon käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittyvätkö Teysuno/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet Teysunon/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava Teysuno-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Tietoja Teysunon ja sisplatiinin yhteiskäytön vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Rotilla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu Teysunolla olevan vaikutusta koiras- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Katso sisplatiinin valmisteyhteenvedosta tiedot sisplatiinin vaikutuksista hedelmällisyyteen, raskauteen ja imetykseen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Teysunolla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä väsymys, heitehuimaus, näön hämärtyminen ja pahoinvointi ovat yleisiä Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoidon haittavaikutuksia.

## 4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoidon kokonaisturvallisuusprofiili perustuu pääasiassa 593 potilasta käsittäneestä kliinisestä tutkimuksesta saatuihin tietoihin. Nämä potilaat sairastivat pitkälle edennyttä mahasyöpää ja heidän hoidossaan noudatettiin tätä annostusohjelmaa. Lisäksi on olemassa valmisteen markkinoille tulon jälkeisiä kokemuksia yli 866 000 aasialaisesta (pääasiassa japanilaisesta) potilaasta.

Yleisimmät Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saaneella 593 potilaalla esiintyneistä vakavista haittavaikutuksista (asteen 3 tai sitä vaikeammista, yleisyydeltään ainakin 10 %) olivat neutropenia, anemia ja väsymys.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinainen (<1/10 000) sekä tuntematon(saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Hyvin yleisten, yleisten ja melko harvinaisten haittavaikutusten yleisyydet on saatu kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui 593 Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saanutta potilasta. Lääketieteellisesti relevanttien harvinaisten ja hyvin harvinaisten haittavaikutusten yleisyydet on arvioitu markkinoille saatetun valmisteen jälkitarkkailusta 866 000 aasialaisella (pääasiassa japanilaisella) potilaalla, jotka saivat Teysunoon perustuvaa hoitoa. Kukin termi on esitetty ainoastaan sen yleisimmässä luokassa ja kussakin yleisyysryhmässä haittavaikutukset on lueteltu vähenevässä vakavuusjärjestyksessä.

Taulukko 9: Haittavaikutukset kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä

| **Elinjärjestelmä[a]** | **Hyvin yleinen** | **Yleinen** | **Melko harvinainen** | **Harvinainen / Hyvin harvinainen** |
|---|---|---|---|---|
| Infektiot | | | neutropeninen sepsis, septinen sokki, sepsis, infektio, pneumonia, bakteremia, hengitystieinfektio, ylähengitystieinfektio, akuutti pyelonefriitti, virtsatieinfektio, faryngiitti, nasofaryngiitti, riniitti, hammasinfektio, kandidiaasi, suun herpes, paronykia, furunkkeli | Hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoituminen |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | | | Verenvuoto kasvaimesta, syöpäkipu | |
| Veri ja imukudos | Neutropenia, anemia leukopenia, trombo-sytopenia | Kuumeinen neutropenia, lymfopenia | Pansytopenia, pidentynyt protrombiiniaika, kohonnut INR-arvo, granulosytoosi, eosinofilia, hypoprotrombinemia, lyhentynyt protrombiiniaika, granulosytoosi, leukosytoosi, lymfosytoosi, eosinofilia, lymfosytoosi, vähentynyt monosyyttien määrä, kohonnut monosyyttien määrä, trombosytemia | Disseminoitunut intra-vaskulaarinen koagulaatio (DIC) |
| Immuuni-järjestelmä | | | Yliherkkyys | |
| Umpieritys | | | Lisämunuaisverenvuoto | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Anoreksia | Dehydraatio, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hypoalbuminemia, hyperkalemia | Hyperglykemia, suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasin pitoisuus, hypofosfatemia, hypermagnesemia, kihti, hypoproteinemia, hyperglobulinemia, hyperlipidemia, vähentynyt ravinnon otto (suun kautta) | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus | Sekavuus, levottomuus, persoonallisuushäiriö, hallusinaatiot, masennus, ahdistuneisuus, heikentynyt libido, seksuaalinen inhibitio | |
| Hermosto | Perifeerinen neuropatia | Heitehuimaus, päänsärky, dysgeusia | Aivoverisuonitapahtuma, pikkuaivoinfarkti, aivoverisuonihäiriö, kouristukset, iskeeminen aivohalvaus, synkopee, hemipareesi, afasia, ataksia, metabolinen enkefalopatia, tajunnan menetys, akustinen neuriitti, muistin huonontuminen, tasapainohäiriö, uneliaisuus, vapina, ageusia, parosmia, polttelun tunne, formikaatio | Leukoenkefalo-patia, anosmia |
| Silmät | | Näköhäiriö , kyynelhäiriö, sidekalvotulehdus, sarveiskalvon häiriö [b] | Silmäallergia, yläluomen riippuminen (ptoosi), silmäluomen eryteema | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kuulon heikkeneminen, kuurous | Huimaus, korvien tukkoisuus, epämiellyttävä tunne korvissa | |

| Elinjärjestelmä[a] | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen / Hyvin harvinainen |
|---|---|---|---|---|
| Sydän | | | Sydämen vajaatoiminta, akuutti sydäninfarkti, perikardiaalinen effuusio, eteisvärinä, angina pectoris, sydänlihaksen värinä, takykardia, palpitaatiot | |
| Verisuonisto | | Syvä laskimotukos, hypertensio, hypotensio | Lonkkavaltiomotukos, hypovoleeminen sokki, valtimohaaran tukos, tromboosi, kasvojen ja kaulan punoitus, lantiolaskimotukos, tromboflebiitti, lonkkavaltimotukos, flebiitti, pinnallinen flebiitti, ortostaattinen hypotensio, hematooma, hyperemia, kuumat aallot | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Hengenahdistus, nenäverenvuoto, nikotus, yskä | Keuhkoembolia, hengitysteiden verenvuoto, rasitushengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, rinorrea, nielun punoitus, allerginen riniitti, dysfonia, limaa tuottava yskä, nenän tukkoisuus | Interstitiaalinen keuhkosairaus |
| Ruoansulatus-elimistö | Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, ummetus | Maha-suolikanavan verenvuoto, stomatiitti, maha-suolikanavan tulehdus, ilmavaivat, vatsakipu, dysfagia, epämiellyttävä tunne vatsassa, dyspepsia, kuiva suu | Maha-suolikanavan perforaatio, esofagiitti, maha-suolikanavan infektio, ileus, maha-suolikanavan tukkeuma, askites, huulten turvotus, ruokatorven kouristus, mahahaava, gastroesofageaalinen refluksitauti, refluksigastriitti, retroperitoneaalinen fibroosi, maha-suolikanavan häiriö, peräaukon verenvuoto, peräpukamat, syljen liikaeritys, yökkäily, sylkirauhasen häiriö, keiliitti, aerofagia, röyhtäily, kielikipu, suukipu, hampaiden hauraus | Akuutti pankreatiitti, terminaalinen ileiitti |
| Maksa ja sappi | | Hyperbilirubinemia, kohonnut alaniiniamino-transferaasiarvo, kohonnut aspartaattiamino-transferaasiarvo | Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset, kohonnut gammaglutamyylitransferaasiarvo, | Akuutti maksan toimintahäiriö |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Palmoplantaarinen erytrodysestesia-oireyhtymä, ihottuma, ihon hyperpigmentaatio, kuiva iho, kutina, alopekia | Hilseilevä ihottuma, ihon hilseily, nekrolyyttinen migratorinen eryteema, verirakkulat, allerginen dermatiitti, ihoreaktio, aknen kaltainen dermatiitti, eryteema, lisääntynyt mustelmataipumus, purppura, hyperhidroosi, yöllinen hikoilu, kynsien surkastuminen, pigmentaatiohäiriö, ihon värjäytyminen, hypertrikoosi | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys-reaktio, kynsihäiriö |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Lihas- ja luukipu | Lihaskouristukset, artralgia, raajakipu, selkäkipu, niskakipu, luukipu, nivelturvotus, epämiellyttävä tunne raajassa, lihaskireys, lihasheikkous | Rabdomyolyysi |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Munuaisten vajaatoiminta, lisääntynyt veren kreatiniinipitoisuus, hidastunut glomerulusten suodattumisnopeus, lisääntynyt veren ureapitoisuus | Toksinen nefropatia, oligouria, hematuria, munuaistoiminnan heikentyminen, pollakiuria, lisääntynyt veren kreatiniinipitoisuus, vähentynyt veren kreatiniinipitoisuus | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | Erektiohäiriö, rintojen arkuus, nännikipu | |

| Elinjärjestelmä[a] | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen / Hyvin harvinainen |
|---|---|---|---|---|
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Väsymys, astenia | Limakalvotulehdus, kuume, painonlasku, perifeerinen edeema, vilunväristykset | Monen elimen vajaatoiminta, kunnon heikkeneminen, kipu, turvotus, rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa, yleistynyt turvotus, kasvojen turvotus, paikallinen turvotus, painon nousu, varhainen kylläisyyden tunne, kylmä olo, pistoskohtareaktio, huonovointisuus | |
| Vammat ja myrkytykset | | | Kontuusio, lääkitysvirhe | |

[a] "Tutkimukset"-elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on siirretty niiden kohde-elimiin liittyviin, kliinisesti asianmukaisiin elinjärjestelmäluokkiin.
Erilaiset MedDRA:n suosittelemat termit, joiden katsottiin olevan kliinisesti samankaltaisia, on ryhmitelty yhdeksi ainoaksi termiksi.
[b] sis. sarveiskalvon epiteelipuutos, sarveiskalvon eroosio, sarveiskalvon leesio, sarveiskalvon samentuma, sarveiskalvon perforaatio, sarveiskalvontulehdus, pilkukas sarveiskalvontulehdus, haavainen sarveiskalvontulehdus, limbaalisten kantasolujen puute, näöntarkkuuden heikkeneminen, näön heikkeneminen, näön sumeneminen.

*Muut Teysunon ja sisplatiinin yhteiskäyttöä koskevat kliiniset tutkimukset*

Vaikka Japanissa suoritetuissa Teysunon ja sisplatiinin yhteiskäyttöä koskevissa tutkimuksissa käytettiin tässä esitetystä annostusohjelmasta poikkeavia annoksia ja annostusaikatauluja, tutkimusten perusteella määritetty turvallisuusprofiili oli samanlainen ja yleisimpiä toksisuuksia olivat hematologiset toksisuudet, maha-suolikanavaan liittyvät toksisuudet, väsymys ja anoreksia.

*Markkinoilla olevien valmisteiden jälkitarkkailussa saadut kokemukset mahasyöpää sairastavilla potilailla*

Teysunon turvallisuusprofiili sen markkinoille saattamisen jälkeiseen valvontaan liittyvässä tutkimuksessa Japanissa, johon osallistui 4 177 Teysuno-hoitoa saavaa, pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavaa potilasta oli yleisesti ottaen samanlainen kuin tätä annostusohjelmaa noudattavassa hoidossa ja japanilaisissa rekisteröintitutkimuksissa havaittu turvallisuusprofiili (s.o. tärkeimpiä toksisuuksia olivat leukosytopenia, anoreksia ja pahoinvointi/oksentelu).

***Teysuno-valmisteen turvallisuus metastaattista kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden hoidon jatkaminen muulla fluoropyrimidiinillä ei ole mahdollista käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiotoksisuuden vuoksi***

Kohorttitutkimuksessa, johon osallistui 200 potilasta, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, oli 53:n metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavan potilaan muodostama alaryhmä. Tässä alaryhmässä suurin osa (92 %) potilaista, joille kehittyi kardiotoksisuutta kabesitabiini- tai -5-FU-pohjaisen kemoterapian yhteydessä, pystyi turvallisesti vaihtamaan S-1-hoitoon ja jatkamaan hoitoa. Kardiotoksisuutta (aste 1) esiintyi edelleen 8 %:lla. Muita S-1-hoidon aikana ilmaantuneita haittatapahtumia tässä alaryhmässä olivat asteen 3–4 hematologinen toksisuus 8 %:lla ja asteen 2-4 ei-hematologiset haittatapahtumat 36 %:lla (neuropatia 15 %, infektio 7 %, tromboembolinen tapahtuma 6 %, ripuli 4 %, pahoinvointi 2 %, käsi-jalkaoireyhtymä 2 %).

**Retrospektiivinen** kohorttitutkimus, joka pohjautui hollantilaisen kolorektaalisyöpäpotilaiden rekisterin (PLCRC) tietoihin, käsitti 47 metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta, jotka **vaihtoivat S-1-hoitoon** kabesitabiinin aiheuttaman käsi-jalkaoireyhtymän (N=36) tai kardiotoksisuuden **(n=10) vuoksi. Käsi-jalkaoireyhtymä lievittyi tai parani kokonaan S-1-hoidon aikana, eikä kardiotoksisuutta esiintynyt enää niillä 10 potilaalla, jotka vaihtoivat S-1-hoitoon kardiologisten haittatapahtumien vuoksi**.

Eräiden haittavaikutusten kuvaus

*Silmätoksisuus*

Hoitoon liittyvistä silmätoksisuuksista käytettävät termit on yhdistetty alla esitetyllä tavalla. Ainoa Asteen 3 tai sitä vaikeampi haittavaikutus oli heikentynyt näöntarkkuus.

- Näköhäiriö-termi käsittää seuraavat haittavaikutukset: näön hämärtyminen, diplopia, fotopsia, heikentynyt näöntarkkuus ja sokeus;
- Kyynelhäiriö-termi käsittää seuraavat haittavaikutukset: lisääntynyt kyynelvuoto, kuiva silmä ja hankittu kyynelteiden ahtauma (dakryostenoosi);
- Silmähäiriö-termi käsittää seuraavat haittavaikutukset: silmien kutina, silmien verekkyys (hyperemia), silmien ärsytys, silmähäiriö ja rikan tunne silmässä.

*Neuropatia*

Sentraalista ja perifeeristä neuropatiaa on raportoitu Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Perifeerinen neuropatia-termi käsittää seuraavat raportoidut haittavaikutukset: perifeerinen sensorinen neuropatia, parestesia, hypoestesia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, neurotoksisuus ja dysestesia.

Erityisryhmät

*Iäkkäät* (ks. kohta 4.2 )

FLAGS-tutkimuksessa suoritettu turvallisuuden vertailu 71 ≥70-vuotiaan (iäkkään) potilaan ja 450 <70-vuotiaan Teysuno/sisplatiini-yhdistelmähoitoa saaneen potilaan välillä osoitti, että kaikkien asteen 3 ja sitä vaikeampien haittavaikutusten ilmaantuminen (62 % vs 52 %), kaikkien vakavien haittavaikutusten ilmaantuminen (30 % vs 19 %) ja haittavaikutuksista (sekä Teysunon että sisplatiinin) johtuva keskeyttämisaste (21 % vs 12 %) näytti olevan korkeampi ≥70-vuotiailla potilailla. Farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, että 5-FU-altistus myös yleensä lisääntyi iän myötä, mutta että lisääntymisen määrä pysyi yksilöllisen vaihtelevuuden rajoissa. Nämä iän myötä tapahtuvat muutokset liittyivät kreatiniinipuhdistuman perusteella määritettyihin munuaisten toiminnan muutoksiin (ks. kohta 5.2).

*Sukupuoli*

FLAGS-tutkimuksessa ei havaittu kliinisesti relevantteja eroja turvallisuudessa miesten (N=382) ja naisten (N=139) välillä.

*Heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivät potilaat* (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.2)

FLAGS-tutkimuksessa verrattiin 218 potilasta, joiden munuaisten toiminta oli lähtötasolla lievästi heikentynyt (CrCl 51–80 ml/min) 297 potilaaseen, joiden munuaisten toiminta oli lähtötasolla normaali (CrCl >80 ml/min) ja jotka kaikki saivat Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa. Tutkimus osoitti, ettei turvallisuudessa ollut eroja lievästi heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden ja normaalin munuaistoiminnan omaavien potilaiden välillä.

Heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla tehdyssä tutkimuksessa raportoidut yleisimmät haittavaikutukset kaikissa kohorteissa ja kaikissa sykleissä olivat ripuli (57,6 %), pahoinvointi (42,4 %), oksentelu (36,4 %), väsymys (33,3 %) ja anemia (24,2 %). Tässä tutkimuksessa seitsemää potilasta, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, hoidettiin Teysunolla 20 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa, kun taas seitsemän potilasta, joiden munuaisten toiminta oli vakavasti heikentynyt, sai Teysunoa 20 mg/m$^2$ kerran vuorokaudessa. Annosta rajoittavia toksisuuksia ei havaittu syklissä 1 potilailla, joiden munuaisten toiminta oli kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt. Havaittujen veren ja imukudoksen häiriöihin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus kaikissa sykleissä oli 28,6 % potilailla, joiden munuaisten toiminta oli kohtalaisesti heikentynyt ja 44,4 % potilailla, joiden munuaisten toiminta oli vakavasti heikentynyt. Vakavasti heikentyneestä

munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden ryhmässä yhden potilaan annosta pienennettiin syklin 12 alussa 13,2 mg:aan/$m^2$ kerran vuorokaudessa syklissä 11 esiintyneen haittavaikutuksen (asteen 2 ripuli) vuoksi.

*Pediatriset potilaat*

Tutkimuksia Teysunon käytöstä yksinään tai yhdistettynä sisplatiiniin ei ole tehty pediatrisille potilaille

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### 4.9 Yliannostus

Suurin potilaan saama Teysunon kerta-annos oli 1400 mg; tälle potilaalle kehittyi leukopenia (aste 3). Akuutin yliannostuksen yhteydessä raportoituja oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, mukosiitti, maha-suolikanavan ärsytys, verenvuoto, luuydinsuppressio ja hengitysvaje. Yliannostuksen hoito edellyttää tavanomaisia terapeuttisia ja elintoimintoja tukevia toimenpiteitä potilaalla esiintyvien kliinisten oireiden korjaamiseksi ja niistä mahdollisesti aiheutuvien komplikaatioiden ehkäisemiseksi.

Teysunon yliannostukseen ei ole tunnettua vastalääkettä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet, antimetaboliitit, ATC-koodi: L01BC53.

Vaikutusmekanismi

Teysuno on suun kautta otettava fluoropyrimidiini-syöpälääke. Se on kolmen kiinteäannoksisen vaikuttavan aineen yhdistelmä: tegafuurin, joka imeytymisen jälkeen muuttuu syöpää ehkäiseväksi 5-fluorourasiiliksi (5-FU); gimerasiilin, joka toimii dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) estäjänä 5-FU:n pilkkoutumisen ehkäisemiseksi kehossa; ja oterasiilin, joka on orotaattifosforibosyyli-transferaasin estäjä, joka vähentää 5-FU:n aktiivisuutta normaaleissa maha-suolikanavan limakalvoissa. Tegafuurin, gimerasiilin ja oterasiilin yhdistelmän molaariseksi suhteeksi määrättiin 1:0,4:1, joka on optimaalinen 5-FU:n altistuksen ylläpitämisen kannalta ja jonka avulla voidaan pitkittää sen syöpää ehkäisevää vaikutusta ja samalla vähentää pelkän 5-FU:n käyttöön liittyvää toksisuutta.

Tegafuuri on 5-FU:n aihiolääke (prodrug), jolla on hyvä oraalinen biologinen hyötyosuus. Suun kautta otettuna, tegafuuri muuttuu asteittain 5-FU:ksi *in vivo*, pääasiassa CYP2A6-entsyymin vaikutuksesta maksassa. 5-FU metaboloituu maksan DPD-entsyymin avulla. 5-FU fosforyloituu solujen sisällä aktiiviseksi metaboliitiksi 5-fluorodeoksiuridiinimonofosfaatiksi (FdUMP). FdUMP ja redusoitu folaatti sitoutuvat tymidylaattisyntaasiin, jonka seurauksena syntyy kolmiosainen, DNA-synteesiä estävä kompleksi. Lisäksi 5-fluorouridiinitrifosfaatti (FUTP) yhdistyy RNA:han ja aiheuttaa häiriöitä RNA:n toiminnassa.

Gimerasiili estää 5-FU:n metaboliaa estämällä palautuvasti ja selektiivisesti DPD:tä, joka on tärkein entsyymi 5-FU:n metaboliassa. Näin saavutetaan korkeampia 5-FU:n plasmapitoisuuksia pienemmällä tegafuuriannoksella.

Eläinkokeissa oraalisesti annosteltu oterasiili jakautui suurina pitoisuuksina normaaleihin maha-suolikanavan kudoksiin, kun taas huomattavasti alhaisempia pitoisuuksia havaittiin veressä ja syöpäkudoksissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Annoseskalaatiotutkimuksessa, jossa verrattiin Teysunon sisältämän 5-FU:n siedettävyyttä tegafuuri/gimerasiili-yhdistelmän siedettävyyteen (ei oterasiilia), 25 mg/m$^2$:n annostasoa ei saavutettu, koska tegafuuri/gimerasiilihaarassa esiintyi annosta rajoittavia toksisuuksia (asteen 3 ripulia 2 potilaalla sekä sydän- ja hengityspysähdys 1 potilaalla) oterasiilin puuttuessa. 5-FU:n farmakokineettinen profiili oli samanlainen oterasiilin kanssa kuin ilman oterasiilia.

5-FU:n keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa ($C_{max}$) ja sen pitoisuuskäyrän alle jäävä alue (AUC) olivat noin kolme kertaa suuremmat Teysunon annon jälkeen kuin pelkän tegafuurin annon jälkeen, siitä huolimatta, että Teysunon annos oli 16 kertaa pienempi (50 mg tegafuuria) verrattuna pelkkään tegafuuriin (800 mg). Tämän katsotaan johtuvan gimerasiilin DPD:tä estävästä vaikutuksesta. Urasiilin huippupitoisuus plasmassa havaittiin 4 tunnin kuluttua. Pitoisuus palautui lähtötasolle noin 48 tunnin kuluessa annosta, mikä osoittaa gimerasiilin DPD-entsyymiä estävän vaikutuksen olevan palautuva.

Tutkimus, jossa selvitettiin Teysunon vaikutusta sydämen repolarisaatioon pitkälle edennyttä syöpää sairastavilla potilailla, täytti ICH-konferenssin (International Conference on Harmonisation) antaman ohjeistuksen mukaiset negatiivisen tutkimuksen määritelmän kriteerit. Teysunon komponenttien plasman huippupitoisuuksien ja absoluuttisten QTcF:n arvojen tai lähtötasoarvojen muutosten välillä ei havaittu vastaavuussuhdetta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nykyiseen annostusohjelmaan päädyttiin faasin I tutkimuksella, jossa arvioitiin kolmea Teysuno/sisplatiini -kohorttia: 30 mg/m$^2$ ja 60 mg/m$^2$ (havaittuja annosta rajoittavia toksisuuksia olivat väsymys, ripuli ja dehydraatio); 25 mg/m$^2$ ja 60 mg/m$^2$; sekä 25 mg/m$^2$ and 75 mg/m$^2$. Vaikka viimeisessä kohortissa ei esiintynyt annosta rajoittavia toksisuuksia, sisplatiinin annosta ei nostettu yli 75 mg/m$^2$-tason.

Faasin III FLAGS-tutkimuksessa ei havaittu ilmeistä yhteyttä 5-FU:n AUC:n (Teysuno/sisplatiinihaara) ja 1. hoitosyklin aikaisen 5-FU-pitoisuuden (5-FU/sisplatiinihaara) ja kokonaiseloonjäämistä (OS) tai taudin etenemisvapaata elinaikaa (PFS) koskeviin tehokkuustuloksiin.

Faasin I tutkimuksessa arvioitiin Teysunon komponenttien ja niiden metaboliittien farmakokinetiikkaa syöpäpotilailla, joilla oli heikentynyt munuaisten toiminta verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin potilaisiin. Tässä tutkimuksessa antituumorivaikutusta mitattiin parhaan kokonaishoitovasteen mukaan. Valtaosalla (70,4 %) potilaista parhaana hoitovasteena oli ’stabiili sairaus’ (perustuen tutkijan RECIS-kriteerien avulla suorittamaan arvioon) ja 29,6 % potilaista parhaana kokonaishoitovasteena ’progressiivinen sairaus’. Ensimmäisen hoitosyklin aikana ei havaittu annosta rajoittavia toksisuuksia.

Pitkälle edennyt mahasyöpä

Monikansallisesta (Aasiaa lukuun ottamatta), satunnaistetusta, kontrolloidusta, avoimesta faasin III kliinisestä monikeskustutkimuksesta (FLAGS-tutkimus) saadut tiedot tukevat Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmän käyttöä pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden hoidossa. Tässä tutkimuksessa 521 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa Teysunolla (25 mg/m$^2$ suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 21 päivän ajan, jonka jälkeen pidetään 7 päivän tauko) ja sisplatiinilla (75 mg/m$^2$ laskimoinfuusiona neljän viikon välein); 508 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa 5-FU:lla (1000 mg/m$^2$/vrk jatkuvana laskimoinfuusiona päivästä 1 päivään 5, toistettuna 4 viikon välein) ja sisplatiinilla (100 mg/m$^2$ laskimoinfuusiona päivänä 1, toistettuna 4 viikon välein). Potilaiden ominaisuudet on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10: Demografiset tiedot ja FLAGS-tutkimuksen potilaiden ominaisuudet lähtötasolla

| | **Teysuno + sisplatiini 75 mg/m$^2$ (n=521)** | **5-FU + sisplatiini 100 mg/m$^2$ (n=508)** |
|---|---|---|
| Sukupuoli, n (%) | | |
| Miehet | 382 (73) | 347 (68 |
| Naiset | 139 (27) | 161 (32) |
| Ikä, vuosissa | | |
| Mediaani (vaihteluväli) | 59 (18–83) | 60 (20–85) |
| ≥65, n (%) | 160 (31) | 164 (32) |
| Rotu, n (%) | | |
| Valkoinen | 447 (86) | 438 (86) |
| Musta tai amerikanafrikkalainen | 5 (1,0) | 7 (1,4) |
| Aasialainen | 4 (0,8) | 4 (0,8) |
| Amerikan intiaani tai syntyperäinen alaskalainen | 4 (0,8) | 6 (1,2) |
| Muu | 61 (12) | 53 (10) |
| ECOG Suorituskykystatus, n (%) | | |
| 0 | 226 (43) | 200 (39) |
| 1 | 295 (57) | 308 (61) |
| Primaarileesion sijainti, n (%) | | |
| Maha | 438 (84) | 417 (82) |
| Gastroesofageaalinen junktio | 82 (16) | 88 (17) |
| Molemmat | 1 (0,2) | 3 (0,6) |
| Metastaattinen sairaus, n (%) | 497 (95) | 488 (96) |
| ≥2 metastaattista aluetta | 340 (65) | 327 (64) |

Ensisijaisen päätetapahtuman, kokonaiseloonjäämisen, suhteen Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmä oli yhtä tehokas (ei-inferiorinen) kuin 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmä
(ks. Taulukko 11). Primaarianalyysissa kokonaiseloonjäämisen keskimääräinen seuranta täydellisessä analyysisarjassa oli 18,3 kuukautta.

Taulukko 11: Kokonaiseloonjääminen ja etenemisvapaa elinaika FLAGS-tutkimuksessa

| | **Teysuno + sisplatiini** | | **5-FU + sisplatiini** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Päätetapahtuma Populaatio** | **N** | **Mediaani [95 % CI], kuukautta** | **N** | **Mediaani [95 % CI], kuukautta** | **Riskisuhde [95 % CI]** |
| **Kokonaiseloonjääminen** | | | | | |
| Hoitoaie | 527 | 8,5 [7,9, 9,3] | 526 | 7,9 [7,2, 8,5] | 0,94 [0,82, 1,07] |
| Täydellinen analyysisarja | 521 | 8,6 [7,9, 9,5] | 508 | 7,9 [7,2, 8,5] | 0,92 [0,80, 1,05] |
| **Etenemisvapaa elinaika** | | | | | |
| Täydellinen analyysisarja | 521 | 4,8 [4,0, 5,5] | 508 | 5,5 [4,4, 5,8] | 0,99 [0,86, 1,14] |

CI=luottamusväli; Täydellinen analyysisarja = kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat analysoidaan sijoittumisen mukaan (primaarianalyysipopulaatio)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Teysunon käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa mahalaukun adenokarsinoomassa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Metastaattinen kolorektaalisyöpä Teysunoon vaihtamisen jälkeen, kun hoidon jatkaminen muulla fluoropyrimidiinillä ei ollut mahdollista käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiotoksisuuden vuoksi.

Eurooppalaisessa kohorttitutkimuksessa, joka käsittää 200 potilasta, jotka vaihtoivat 5-FU- tai kabesitabiinipohjaisesta hoidosta kardiotoksisuuden vuoksi ja jatkoivat Teysuno-pohjaisella hoidolla, on alaryhmä, joka koostuu metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavista potilaista (n=53). Tässä metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien alaryhmässä suurin osa (92 %) potilaista pystyi turvallisesti vaihtamaan Teysuno-hoitoon ja jatkamaan hoitoa riippumatta hoitoyhdistelmästä. Kardiotoksisuutta esiintyi edelleen 8 %:lla (kaikki asteen 1 tapauksia). Tämän vaihdon tehneistä potilaista 100 % pystyi viemään suunnitelmien mukaisen kemoterapian loppuun. Lisäksi kokonaiselossaolon mediaani oli 26 kuukautta (95 % CI, 22-31), ja elossaoloaste 5 vuoden kuluttua oli 12 %.

Retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, joka pohjautui hollantilaisen kolorektaalisyöpä-potilaiden rekisterin (PLCRC) tietoihin ja käsitti 47 metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta, jotka vaihtoivat S-1-hoitoon kabesitabiinin aiheuttaman käsi-jalkaoireyhtymän (N=36) tai kardiotoksisuuden (n=10) vuoksi, mediaaniaika kabesitabiinihoidon aloittamisesta sairauden ensimmäiseen dokumentoituun etenemiseen S-1-hoidon aloittamisen jälkeen oli 414 päivää (luottamusväli 95 %, 332–568 päivää).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmän kerta-annoksen ja toistetun annostelun farmakokinetiikkaa (PK) on arvioitu kolmessa tutkimuksessa. Lisäksi on suoritettu 18 PK-tutkimusta, joissa asiaankuuluvaa annostusohjelmaa käytettiin monoterapiana. Kaikki tutkimukset tehtiin syöpää sairastavilla potilailla.

Imeytyminen

Ihmiselle annetun Teysunon 50 mg kerta-annoksen (tegafuuripitoisuutena ilmaistuna) jälkeen (noin 30 mg/m2, perustuen tyypillisen potilaan kehon pinta-alaan,1,56-2,10 m2; n=14), Teysunon sisältämän tegafuurin keskimääräinen Tmax oli 0,5 tuntia, gimerasiilin 1,0 tuntia ja oterasiilin 2,0 tuntia, ja tegafuurin keskimääräinen ± standardipoikkeama (SD) AUC0-inf ja Cmax olivat 14595 ± 4340 ng.hr/ml ja 1762 ± 279 ng/ml, gimerasiilin 1884 ± 640 ng.hr/ml ja 452 ± 102 ng/ml, ja oterasiilin 556 ± 281 ng.hr/ml ja 112 ± 52 ng/ml. 5-FU:n keskimääräinen Tmax oli 2,0 tuntia ja sen keskimääräinen AUC0-inf ja Cmax olivat 842 ± 252 ng.hr/ml ja 174 ± 58 ng/ml. Tegafuuri-, gimerasiili- ja oterasiilipitoisuuksia oli kvantifioitavissa 10 tunnin ajan annostuksen jälkeen. 30 mg/m2 annosten antamisen jälkeen tegafuurin, gimerasiilin ja oterasiilin pitoisuuksien vakaa tila saavutetaan viimeistään päivänä 8.

Toistetun annostelun jälkeen (30 mg/m$^2$ tegafuuripitoisuutena ilmaistuna, kaksi kertaa vuorokaudessa 14 päivän ajan; n=10), tegafuurin keskimääräinen $T_{max}$ oli 0,8, gimerasiilin 1,0, ja oterasiilin 2,0 tuntia, ja tegafuurin keskimääräinen ± SD $AUC_{(0\text{-}12h)}$ ja $C_{max}$ olivat vastaavasti 19967 ± 6027 ng.hr/ml ja 2970 ± 852 ng/ml, gimerasiilin 1483 ± 527 ng.hr/ml ja 305 ± 116 ng/ml, ja oterasiilin 692 ± 529 ng.hr/ml ja 122 ± 82 ng/ml. 5-FU:n keskimääräinen $T_{max}$ oli 2,0 tuntia ja sen keskimääräinen $AUC_{(0\text{-}12h)}$ 870 ± 405 ng.hr/ml ja $C_{max}$ 165 ± 62 ng/ml.

Teysunon anto ravinnon nauttimisen jälkeen johti oterasiilin $AUC_{0\text{-}inf}$ -arvon pienenemiseen noin 71 % ja gimerasiilin $AUC_{0\text{-}inf}$ -arvon pienenemiseen noin 25 % verrattuna paaston jälkeiseen tilanteeseen. Protonipumpun estäjän (PPI) samanaikainen anto vähensi ravinnon vaikutusta oterasiilin farmakokineettiseen profiiliin, mutta ei riittävästi kumotakseen ravinnon vaikutuksen täysin. 5-FU:n $AUC_{0\text{-}inf}$ -arvo pieneni noin 15 % aterian jälkeisen annon seurauksena verrattuna paaston jälkeiseen tilanteeseen. Tegafuurin altistus ei muuttunut ravinnon vaikutuksesta (osoittaen siten, ettei ravinnolla ole vaikutusta).

5-FU:n keskimääräinen $AUC_{0\text{-}inf}$ - ja $C_{max}$ -arvot olivat noin kolme kertaa korkeammat Teysunon annon jälkeen (50 mg tegafuuripitoisuutena ilmaistuna) kuin pelkän tegafuurin annon jälkeen (800 mg), kun taas 5-FU:n metaboliitin, α-fluoro-β-alaniinin (FBAL) $AUC_{0\text{-}inf}$ - ja $C_{max}$ -arvot olivat noin 15–22 kertaa alhaisemmat Teysunon kuin tegafuurin annon jälkeen.

Teysunon oterasiilikomponentti ei vaikuttanut 5-FU:n, tegafuurin, gimerasiilin, FBAL:n eikä urasiilin farmakokineettisiin profiileihin. Gimerasiilikomponentti ei vaikuttanut tegafuurin farmakokineettiseen profiiliin.

Jakautuminen

Oterasiilin proteiineihin sitoutumisen aste on 8,4 %, gimerasiilin 32,2 %, 5-FU:n 18,4 % ja tegafuurin 52,3 %. Oterasiilin, gimerasiilin ja 5-FU:n proteiineihin sitoutuminen ihmisen seerumissa ei ollut riippuvainen pitoisuudesta vaihteluvälillä 0,1-1.0 µg/ml, eikä tegafuurin vaihteluvälillä 1,2–11.8 µg/ml.

Teysunon radioleimattujen komponenttien jakautumisesta ei ole kliinisiä tietoja. Vaikka tietoja Teysunon laskimonsisäisestä käytöstä ihmisellä ei ole saatavilla, jakautumistilavuus on karkeasti arvioitavissa ilmeisen jakautumistilavuuden ja virtsan kautta erittymisen perusteella, jolloin tegafuurin jakautumistilavuudeksi saadaan 16 l/$m^2$, gimerasiilin 17 l/$m^2$ ja oterasiilin 23 l/$m^2$.

Biotransformaatio

Tegafuurin tärkein metabolinen reitti on maksan kautta, jossa se muuttuu CYP2A6:n välityksellä 5-FU:ksi. Gimerasiili sen sijaan oli vakaa ihmismaksan homogenaatissa (S9-fraktio) 3´-fosfoadenosiini-5´-fosfosulfaatin litiumsuolan (PAPS; eräs sulfotransferaasin osatekijä) tai nikotinamidi-adeniini-dinukleotidifosfaatin (NADPH) kanssa. In vitro-tutkimuksista saatujen tulosten perusteella osa oterasiilista hajoaa ei-entsymaattisesti 5-atsaurasiiliksi (5-AZU) mahanesteiden vaikutuksesta, minkä jälkeen se muuttuu syanuurihapoksi (CA) ruoansulatuskanavassa. 5-AZU ja CA eivät estä OPRT-entsyymien aktiivisuutta. Vain pieni määrä oterasiilia metaboloituu maksassa sen vähäisen läpäisevyyden vuoksi.

*In vitro* -kokeet, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja, osoittivat, ettei tegafuurilla, gimerasiililla eikä oterasiililla ollut merkittäviä testattujen sytokromi-P450-isoformien (CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4) entsyymiaktiivisuutta estäviä vaikutuksia.

*In vitro*-kokeet, joissa käytettiin ihmisen maksasolujen primaariviljelyjä, osoittivat, että tegafuurilla (0,7-70 µM), gimerasiililla (0,2-25 µM) ja oterasiililla (0,04-4 µM) oli vähäinen tai olematon indusoiva vaikutus CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4/5:n metaboliseen toimintaan.

Kun urasiilin plasmapitoisuuksia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa DPD-entsyymin aktiivisuuden arviointiin, urasiilin plasmapitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä muutoksia tegafuurin 800 mg kerta-annoksen jälkeen, kun taas urasiilin plasmapitoisuudet lisääntyivät merkittävästi Teysunon 50 mg kerta-annoksen jälkeen (osoittaen gimerasiilin DPD-entsyymiä estävää vaikutusta). Kun ihmiselle oli annettu Teysunoa sekä kerta-annoksena (50 mg) että toistettuina annoksina (30 mg/$m^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa), urasiilin DPD-entsyymiä estävää vaikutusta osoittavat huippupitoisuudet havaittiin noin 4 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Samanlainen estovaikutus havaittiin sekä kerta-annoksen että toistetun annostelun jälkeen. Urasiilin plasmapitoisuudet palautuivat lähtötasolle noin 48 tuntia annon jälkeen, mikä osoittaa gimerasiilin DPD-entsyymiä estävän vaikutuksen olevan palautuva.

Eliminaatio

Ihmisellä Teysunon (joka sisältää tegafuuria, 5-FU:n aihiolääkettä) annon jälkeen havaittu 5-FU:n eliminaation ilmeinen terminaalinen puoliintumisaika ($T_{1/2}$) oli pitempi (noin 1,6–1,9 tuntia) kuin aikaisemmin raportoitu 5-FU:n puoliintumisaika laskimonsisäisen annon jälkeen (15–20 minuuttia). Teysunon kerta-annon jälkeiset $T_{1/2}$-arvot vaihtelivat 6,7 ja 11,3 tunnin välillä (tegafuuri), 3,1 ja 4,1 tunnin välillä (gimerasiili) ja 1,8 ja 9,5 tunnin välillä (oterasiili).

Teysunon kerta-annon jälkeen noin 3,8–4,2 % tegafuurista, 65–72 % gimerasiilista ja 3,5–3,9 % oterasiilista erittyi muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit: 9,5–9,7 % annetusta tegafuurista erittyi virtsaan 5-FU:na ja noin 70–77 % FBAL:na, mikä vastaa noin 83–91 %:a annetusta Teysuno-annoksesta (tegafuuri + 5-FU + FBAL yhteensä). Gimerasiililla ei ollut vaikutusta tegafuurin, FBAL:n ja 5-FU:n munuaispuhdistumaan Teysunon annon jälkeen, verrattuna niiden puhdistumaan pelkän tegafuurin annon jälkeen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Japanilaisessa faasin I tutkimuksessa, jossa käytettiin viittä annosryhmää ja annosväliä 25–200 mg/$m^2$ kehon pinta-alaa, altistus tegafuurille, gimerasiilille ja oterasiilille lisääntyi suhteessa annokseen. Altistus 5-FU:lle lisääntyi kuitenkin enemmän kuin suhteessa tegafuuriannoksen suurenemiseen.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Teysunon komponenttien ja metaboliittien farmakokineettisessä populaatioanalyysissä arvioitiin erilaisten tekijöiden, kuten sukupuolen, iän, ravinnon, etnisyyden (kaukasialainen vs aasialainen), munuaisten ja maksan toiminnan vaikutusta 315 potilaalla. Kreatiniinipuhdistuman heijastama munuaisten toiminta oli tärkein gimerasiilialtistukseen ja 5-FU-altistukseen vaikuttava tekijä. Munuaistoiminnan heikentyessä 5-FU:n vakaan tilan altistus lisääntyi. Tämä analyysi osoitti myös, että Teysunon farmakokinetiikassa iän myötä tapahtuvat muutokset liittyivät kreatiniinipuhdistuman perusteella määritettyihin munuaisten toiminnan muutoksiin (ks. kohta 5.2).

*Heikentynyt munuaisten toiminta*

Faasin I monoterapiatutkimuksessa selvitettiin Teysunon komponenttien ja metaboliittien farmakokinetiikkaa potilailla, joilla oli normaali tai heikentynyt munuaisten toiminta. Siinä todettiin, että potilailla, joiden munuaisten toiminta oli lievästi heikentynyt (CrCl 51–80 ml/min) ja jotka saivat samaa 30 mg/m2 -annosta monoterapiana kaksi kertaa vuorokaudessa (suurin monoterapiassa siedetty annos) kuin normaalin munuaistoiminnan omaavat potilaat (CrCl >80 ml/min), 5-FU:n keskimääräinen $AUC_{0\text{-}inf}$-arvo kohosi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli kohtalaisesti heikentynyt (CrCl 30-50 ml/min) ja jotka saivat pienennettyä annosta 20 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa, 5-FU:n keskimääräinen $AUC_{0\text{-}inf\text{-}arvo}$ ei kohonnut merkittävästi verrattuna normaaliryhmän potilaisiin. Tässä tutkimuksessa todettu 5-FU-altistuksen lisääntyminen potilailla, joiden munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt sekä farmakokineettisessä populaatioanalyysissä tehdyn simulaation tulokset viittaavat siihen, että Teysunon annostuksella 25 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa potilaille, joiden munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt, saavutettaisiin samanlaisia 5-FU:n plasmapitoisuuksia kuin normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla, jotka saavat 30 mg/m2 kaksi kertaa vuorokaudessa monoterapiana ja potilailla, joiden munuaisten toiminta on kohtalaisesti heikentynyt ja jotka saavat 20 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kun Teysunoa annettiin pienennetyllä annoksella 20 mg/m$^2$ kerran vuorokaudessa vakavasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden ryhmässä (CrCl <30 ml/min), 5-FU:n kerta-annoksen jälkeen havaitut $AUC_{0\text{-}inf}$ -arvot ja toistettujen annosten jälkeen havaitut $AUC_{0\text{-}\tau}$ -arvot olivat noin kaksinkertaiset vakavasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden ryhmässä verrattuna vastaaviin arvoihin normaalin munuaistoiminnan omaavien potilaiden ryhmässä, jotka saivat 30 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa. Näiden ryhmien päivittäisten 5-FU-altistusarvojen voitaisiin siis odottaa olevan vertailukelpoisia, koska päivittäinen altistus vakavasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden ryhmässä perustuu Teysunon antoon kerran vuorokaudessa, kun taas päivittäinen 5-FU-altistus normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla perustuu Teysunon antoon kaksi kertaa vuorokaudessa. On kuitenkin huomattava, että 5-FU-altistus saattaa olla vaihtelevaa ja olla odotettua suurempi potilailla, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt, johtuen munuaistoiminnan vaihteluista näillä potilailla.

*Heikentynyt maksan toiminta*

Potilailla, joiden maksan toiminta oli lievästi, kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt, 5-FU:n, tegafuurin, gimerasiilin ja oterasiilin AUC-arvot eivät eronneet merkittävästi normaalin maksan toiminnan omaavien potilaiden AUC-arvoista, kun Teysunoa oli annettu 30 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa joko kerta-annoksena tai toistettuina annoksina. Kerta-annoksen jälkeen vakavasti heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivien potilaiden ryhmässä havaittiin 5-FU:n ja gimerasiilin $C_{max}$-arvojen lasku, joka oli tilastollisesti merkitsevä normaaliryhmään verrattuna. Tätä eroa ei kuitenkaan havaittu toistetun annostelun jälkeen.

*Etniset erot*

Faasin I tutkimuksessa selvitettiin Teysunon monoterapian farmakokinetiikkaa aasialaisilla (kiinalaisilla/malaijilaisilla) ja kaukasialaisilla (amerikkalaisilla) potilailla. Aasialaisten potilaiden alhaisemman CYP2A6-aktiviteetin mukaisesti, tegafuurin $AUC_{0\text{-}12}$-arvo oli korkeampi ja sen $T_{1/2}$ pitempi aasialaisessa ryhmässä kaukasialaiseen ryhmään verrattuna. Molemmissa ryhmissä oli

vastaavat gimerasiilin ja urasiilin $AUC_{0\text{-}12\text{-arvot}}$, mikä osoittaa DPD-entsyymin eston olevan samaa tasoa aasialaisessa ja kaukasialaisessa ryhmässä. 5-FU-altistuksessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Oterasiilin $AUC_{0\text{-}12}$ -arvot aasialaisessa ryhmässä olivat noin puolet kaukasialaisen ryhmän $AUC_{0\text{-}12\text{-arvoista}}$, mutta suuren yksilöllisen vaihtelevuuden vuoksi tämä ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä.

Japanilaisilla potilailla tehdyt tutkimukset viittaavat CYP2A6*4:n monimuotoisuuden vaikuttavan Teysunon farmakokinetiikkaan. Vaikka CYP2A6:n eri muodot liittyvätkin tegafuurin farmakokineettiseen vaihtelevuuteen, keskeinen määräävä tekijä 5-FU:n farmakokineettisessä vaihtelevuudessa on gimerasiilin AUC, johon vaikuttaa munuaisten toiminta. Faasin III (FLAGS-) tutkimuksessa tegafuurin AUC-arvo oli huomattavasti korkeampi potilailla, joilla oli CYP2A6*4-alleeli, mutta 5-FU:n AUC:n ja haittavaikutusten ilmaantuvuuden välillä ei todettu merkittävää eroa. Aasialaisen ja kaukasialaisen populaation väliset CYP2A6:n monimuotoisuuden erot eivät näytä olevan keskeinen määräävä tekijä populaatioiden välisissä MTD-eroissa. Saatavilla olevat rajalliset tiedot CYP2A6*4/*4-genotyypistä Teysuno-hoitoa saaneilla japanilaisilla potilailla viittaavat siihen, että 5-FU:n pitoisuudet tässä alaryhmässä ovat merkittävästi pienempiä. Tätä alaryhmää koskevia annossuosituksia ei voida antaa. Tämä CYP2A6*4-alleeli on melko harvinainen kaukasialaisessa populaatiossa.

*Pediatriset potilaat*

Teysunon käyttöä koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty pediatrisilla potilailla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla, koirilla ja apinoilla tehdyissä toistetun annostelun toksisuustutkimuksissa ilmeni muutoksia, jotka liittyvät tyypillisesti syöpälääkkeen aiheuttamiin sytotoksisiin vaikutuksiin nopeasti jakautuvissa soluryhmissä. Tällaisia muutoksia olivat anemia, immuuni- ja ruoansulatusjärjestelmän heikentyminen, spermatogeneesin häiriintyminen ja sukupuolielinten atrofia kummallakin sukupuolella.

Teysuno-hoito aiheutti erilaisia ihoreaktioita rotalla (polkuanturan ja hännän keratoosi) ja koiralla (rupia ja eroosioita ihossa). Lisäksi havaittiin ihon ja silmien hyperpigmentaatiota sekä sarveiskalvon sameutta koirilla ja kaihia rotilla toistetun annostelun jälkeen. Nämä muutokset olivat palautuvia.

Teysuno ei näytä vaikuttavan koiras- eikä naarasrottien fertiliteettiin; sen sijaan annostelu milloin tahansa hedelmöityksen jälkeen johti lukuisiin ulkonaisiin, sisäelimiin ja luustoon liittyviin sikiön epämuodostumiin rotalla ja kanilla. Siksi on olemassa suuri kehitystoksisuuden vaara kliinisillä annoksilla, pääasiassa tegafuurin (5-FU) ja vähäisemmässä määrin oterasiilin vaikutuksesta.

Teysuno ei ollut karsinogeeninen rotalla eikä hiirellä. Teysunon ei todettu olevan mutageeninen Amesin testissä *in vitro.* Teysuno oli klastogeeninen *in vitro* kiinalaisen hamsterin keuhkosoluja käytettäessä ja heikosti klastogeeninen hiiren luuytimessä *in vivo.*

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori
Liivate
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Natriumlauryylisulfaatti
Talkki

Painoväri
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E 132)
Karnaubavaha
Valkaistu sellakka
Glyseryylimono-oleaatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

5 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PCTFE/PVC/Al läpinäkymättömät läpipainopakkaukset, joissa kussakin 14 kapselia. Pakkaus sisältää joko 42 kapselia, 84 kapselia tai 126 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kädet on pestävä kapselien käsittelyn jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14. maaliskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2015

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta http://www.ema.europa.eu/.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 20 mg tegafuuria, 5,8 mg gimerasiilia ja 15,8 mg oterasiilia (monokaliumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Jokainen kova kapseli sisältää 93,6 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kapselissa on valkoinen, läpikuultamaton pohjaosa ja läpikuultamaton valkoinen kansiosa, johon on painettu harmaalla teksti ”TC442”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Teysuno on tarkoitettu aikuisille

- pitkälle edenneen mahasyövän hoitoon yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa (ks. kohta 5.1)
- monoterapiana tai oksaliplatiinin tai irinotekaanin yhdistelmähoitona joko ilman bevakitsumabia tai bevakitsumabin kanssa metastaattisen kolorektaalisyövän hoitoon, kun hoidon jatkaminen muulla fluoropyrimidiinillä ei ole mahdollista liitännäishoitoon tai metastaaseihin kytkeytyvän käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiovaskulaarisen toksisuuden vuoksi.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Teysunoa saa määrätä vain laillistettu lääkäri, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkkeiden käytöstä syöpäpotilaiden hoidossa.

Potilaille tulee antaa pahoinvointia ja ripulia ehkäiseviä lääkkeitä avohoitolääkemääräyksellä.

Potilaan BSA on laskettava uudestaan ja Teysuno-annosta muutettava, jos potilaan paino nousee tai laskee ≥10 %:lla painosta, jota käytettiin edellisen BSA:n laskemiseen, ja jos painonmuutos ei selkeästi liity nesteretentioon.

<u>Annostus</u>

*Pitkälle edennyt mahasyöpä, yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa*

Teysunon suositeltu normaaliannos yhdessä sisplatiinin kanssa annosteltuna on 25 mg/m$^2$ (tegafuuripitoisuutena ilmaistuna) kaksi kertaa vuorokaudessa, aamulla ja illalla, 21 peräkkäisenä päivänä, minkä jälkeen pidetään 7 päivän tauko (= 1 hoitosykli). Tätä hoitosykliä toistetaan 4 viikon välein.

Taulukossa 1 esitetään Teysunon ja sisplatiinin normaalit ja pienennetyt annokset ja taulukossa 2

Teysuno-annokset kehon pinta-alan (Body Surface Area, BSA) perusteella laskettuna, kun sitä käytetään yhdistelmähoidossa sisplatiinin kanssa.

Sisplatiinin suositeltu annos tässä hoito-ohjeessa on 75 mg/m$^2$ annosteltuna laskimonsisäisenä infuusiona 4 viikon välein. Sisplatiinin käyttö keskeytetään 6 hoitosyklin jälkeen Teysunon käyttöä keskeyttämättä. Jos sisplatiinin käyttö keskeytetään ennen 6. hoitosykliä, hoito pelkällä Teysunolla voidaan aloittaa uudelleen, mikäli uudelleen aloittamisen kriteerit täyttyvät.

Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, ja laboratoriokokeita mm. veriarvojen, maksan toiminnan ja seerumin elektrolyyttien seuraamiseksi suoritettava tiheästi. Hoito on keskeytettävä, jos havaitaan taudin etenemistä tai sietämätöntä toksisuutta.

Katso ohjeet hoitoa edeltävästä ylinesteytyksestä (hyperhydraatio) sisplatiinin valmisteyhteenvedosta.

*Teysuno-annokset pitkälle edenneessä mahasyövässä*

Taulukko 1: Normaaliannos ja Teysunon ja/tai sisplatiinin hyväksytyt annoksen pienennykset

| **Lääkevalmiste** | **Normaaliannos (mg/m$^2$)** | **Annoksen pienennys 1 (mg/m$^2$)** | **Annoksen pienennys 2 (mg/m$^2$)** |
|---|---|---|---|
| Teysuno | 25[a] | 20[a] | 15[a] |
| ja/tai | | | |
| sisplatiini | 75 | 60 | 45 |
| [a] Tegafuurin pitoisuutena ilmaistuna. | | | |

*Teysuno-annosten laskeminen pitkälle edenneessä mahasyövässä*

Taulukko 2: Normaalit ja pienennetyt annokset pitkälle edenneessä mahasyövässä kehon pinta-alan (m$^2$) perusteella laskettuna

| **Teysuno-annos** | **Yksi annos (mg) (kukin annostus)[a]** | **Vuorokausiannos yhteensä[a]** | **Kapseleiden määrä annosta kohden (2 annosta/vrk)** | |
|---|---|---|---|---|
| **Normaaliannos: 25 mg/m$^2$** | | | **15 mg kapseli[a] (ruskea/valkoinen)** | **20 mg kapseli[a] (valkoinen)** |
| BSA ≥ 2,30 m$^2$ | 65 | 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 |
| **Ensimmäinen annoksen pienennys[a]: 20 mg/m$^2$:aan** | | | | |
| 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 |
| **Toinen annoksen pienennys[a]: 15 mg/m$^2$:aan** | | | | |
| 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 |
| Laske BSA kahden desimaalin tarkkuudella.<br>[a] Tegafuurin pitoisuutena ilmaistuna. | | | | |

*Monoterapiana tai oksaliplatiinin tai irinotekaanin yhdistelmähoitona joko ilman bevakitsumabia tai bevakitsumabin kanssa metastaattisen kolorektaalisyövän hoitoon, kun hoidon jatkaminen muulla fluoropyrimidiinillä ei ole mahdollista käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiovaskulaarisen toksisuuden vuoksi.*

Suositeltu annostus metastaattisen kolorektaalisyövän monoterapiaan on 30 mg/m$^2$ kahdesti vuorokaudessa päivinä 1–14 viikon välein (± bevakitsumabi 7,5 mg/kg päivänä 1). Yhdistelmähoitoon (oksaliplatiinin tai irinotekaanin kanssa) suositellaan annostusta 25 mg/m$^2$ kahdesti vuorokaudessa päivinä 1–14 viikon välein.

*Teysuno-annokset metastaattisessa kolorektaalisyövässä*

Taulukko 3a: Suositeltu normaaliannos ja annoksen sallittu pienentäminen, kun metastaattisen kolorektaalisyövän hoitoon käytetään Teysunoa monoterapiana

| **Lääkevalmiste** | **Normaaliannos (mg/m$^2$)** | **Annoksen pienennys 1 (mg/m$^2$)** | **Annoksen pienennys 2 (mg/m$^2$)** |
|---|---|---|---|
| Teysuno | 30[a] | 25[a] | 20[a] |
| [a] Tegafuurin pitoisuutena ilmaistuna. | | | |

Taulukko 3b: Suositeltu normaaliannos ja annoksen sallittu pienentäminen, kun metastaattisen kolorektaalisyövän hoitoon käytetään Teysunoa yhdistelmähoitona.

| **Lääkevalmiste** | **Normaaliannos (mg/m2)** | **Annoksen pienennys 1 (mg/m2)** |
|---|---|---|
| Teysuno | 25[a] | 20[a,e] |
| ja/tai | | |
| oksaliplatiini[b,c,d] | 130 | 100[e] |
| irinotekaani[c,d] | 150–225[f] | |
| [a] Tegafuurin pitoisuutena ilmaistuna.<br>[b] Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. Oncology. 2011;81(2):65-72.<br>[c] Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. Acta Oncol. 2016;55(7):881-885.<br>[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.<br>[e] Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):376-388.<br>[f] Vaikka irinotekaanin ihanneannosta ei tunneta ja sitä käytetään samanaikaisesti Teysunon kanssa 150–225 mg/m$^2$, eniten kokemusta on irinotekaanin käytöstä annoksella 180-200 mg/m$^2$.<br>[g] Suositusta ei voi antaa ja pienennys määritellään aloitusannoksen mukaan. | | |

*Teysuno-annoksen laskeminen metastaattisessa kolorektaalisyövässä*

Taulukko 4: Suositellun normaaliannoksen ja pienennetyn annoksen laskeminen kehon pinta-alan ($m^2$) mukaan metastaattisen kolorektaalisyövän hoidossa

| **Teysuno-annos** | **Yksi annos (mg) (kukin annostus)[a]** | **Vuorokausiannos yhteensä[a]** | **Kapseleiden määrä annosta kohden (2 annosta/vrk)** | |
|---|---|---|---|---|
| **Normaaliannos: 30 mg/$m^2$** | | | **15 mg kapseli[a] (ruskea/valkoinen)** | **20 mg kapseli[a] (valkoinen)** |
| 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 |
| **Ensimmäinen annoksen pienennys[a]: 25 mg/$m^2$:aan** | | | | |
| 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 |
| **Toinen annoksen pienennys[a]: 20 mg/$m^2$:aan** | | | | |
| 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 |

Laske BSA kahden desimaalin tarkkuudella.
[a] Tegafuurin pitoisuutena ilmaistuna.
Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93
# 25 mg/$m^2$ on normaaliannos yhdistelmähoidossa oksaliplatiinin tai irinotekaanin kanssa.

*Hoidon aikaiset annosmuutokset*

*Yleistä*

Teysunon aiheuttama toksisuus tulee hoitaa oireenmukaisesti ja/tai keskeyttämällä hoito tai pienentämällä annosta. Teysunoa ottaville potilaille on kerrottava riskeistä ja neuvottava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos heillä esiintyy kohtalaisia tai vaikeita toksisuuden oireita.

Toksisuuden vuoksi väliin jätettyjä annoksia ei korvata; jos potilas oksentaa saamansa annoksen, tätä annosta ei pidä uusia.

Jos Teysuno-annosta on pienennetty, sitä ei saa jälleen suurentaa.

*Teysunon annosmuutoksia koskevat kriteerit*

Toksisuuden vuoksi suoritettavat annosmuutokset on tehtävä taulukoiden 1, 3, 5, 6 ja 7 mukaisesti. Toksisuustapauksissa kunkin lääkkeen annosta voidaan pienentää korkeintaan kaksi peräkkäistä kertaa taulukossa 1 esitetyllä tavalla, kun kyseessä on pitkälle edennyt mahasyöpä. Jos kyseessä on metastaattinen kolorektaalisyöpä, katso toksisuuteen liittyvät annoksen pienennysohjeet taulukosta 3. Jokaisen annoksen pienennyksen seurauksena lääkeannos on noin 20–25 % pienempi.

Taulukossa 2 on lisätietoja kullakin annostasolla annettavasta Teysuno-kapselien määrästä, kun kyseessä on pitkälle edennyt mahasyöpä.

Kun kyseessä on metastaattinen kolorektaalisyöpä, lisätietoja kullakin annostasolla annettavasta Teysuno-kapselien määrästä on taulukossa 4. Teysuno-hoidon uudelleen aloittamisen kriteerit, ks. taulukko 8.

Kun Teysunoa käytetään yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa, toksisuuden vuoksi tarvittavat Teysunon annosmuutokset voidaan tehdä kahdella tavalla.

<u>4 viikon hoitosyklin aikana</u>

Teysunoa annetaan ainoastaan jokaisen hoitosyklin päivinä 1-21, s.o. hoitoa ei saa antaa hoitosyklin päivinä 22-28. Hoitosyklissä väliin jääneitä päiviä, kun lääke on jätetty antamatta toksisuuden vuoksi, ei saa korvata.

Hoitosyklin aikaiset annosmuutokset suoritetaan jokaisen yksittäisen lääkevalmisteen osalta, jolla katsotaan olevan kausaalinen suhde toksisuuteen, mikäli tällainen erottaminen on mahdollista. Jos kumpaakin lääkettä pidetään toksisuuden aiheuttajana, tai jos niitä ei ole mahdollista erottaa, tulee kummankin lääkkeen annosta pienentää taulukossa esitettyjen annoksen pienennyssuositusten mukaisesti.

<u>Seuraavien hoitosyklien alussa</u>

Jos joko Teysuno- tai sisplatiinihoidon lykkääminen on aiheellista, kummankin lääkkeen antoa on lykättävä, kunnes vaatimukset kummankin lääkkeen uudelleen aloittamiselle on täytetty, jollei jomman kumman lääkkeen käyttöä ole pysyvästi lopetettu.

*Teysunon annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä yleensä, lukuun ottamatta hematologista toksisuutta ja munuaistoksisuutta*

Taulukko 5: Teysuno-annosten pienentäminen hoitoon liittyvien toksisuuksien yhteydessä yleensä, lukuun ottamatta hematologista toksisuutta ja munuaistoksisuutta

| **Toksisuusasteet[a]** | **Teysunon annosmuutokset 21 päivän hoitosyklin aikana** | **Teysunon annosmuutos seuraavaa annosta / hoitosykliä varten** |
|---|---|---|
| **Aste 1** | | |
| Mikä tahansa esiintyminen | Hoitoa jatketaan samalla annostasolla | Ei muutosta |
| **Aste 2[b,c]** | | |
| Mikä tahansa esiintyminen | Hoito keskeytetään, kunnes saavutetaan aste 0 tai aste 1 | Ei muutosta |
| **Aste 3 tai korkeampi[c]** | | |
| Ensimmäinen esiintyminen | Hoito keskeytetään, kunnes saavutetaan aste 0 tai aste 1 | Pienennetään 1 annostasolla edellisestä annostasosta |
| Toinen esiintyminen | Hoito keskeytetään, kunnes saavutetaan aste 0 tai aste 1 | Pienennetään 1 annostasolla edellisestä annostasosta |
| Kolmas esiintyminen | Hoito keskeytetään | Hoito keskeytetään |

[a] Cancer Therapy Evaluation Program ( US National Cancer Institute, version 3.0) -ohjelman haittavaikutuksia koskevien yleisten termistökriteerien (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) mukaan
[b] Asteen 2 pahoinvointiin ja oksenteluun käytettävä antiemeettinen hoito on optimoitava ennen Teysuno-hoidon keskeyttämistä.
[c] Potilaan hoitoa voidaan jatkaa hoitavan lääkärin harkinnan mukaan annosta pienentämättä tai lääkkeen antoa keskeyttämättä haittavaikutusten (asteesta riippumatta) yhteydessä, joiden ei odoteta muuttuvan vakaviksi tai hengenvaarallisiksi (esim. alopekia, sukupuolitoiminnan muutokset ja kuiva iho).

*Annosmuutokset munuaistoksisuudessa*

Kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on määritettävä jokaisen syklin alussa ennen hoidon aloittamista päivänä 1.

Taulukko 6: Teysunon ja sisplatiinin annosmuutokset hoitosyklin alussa todettujen kreatiniinipuhdistuma-arvojen perusteella

| **Kreatiniinipuhdistuma** | **Teysunon annosmuutokset hoitosyklin alussa** | **Sisplatiinin annosmuutokset hoitosyklin alussa** |
|---|---|---|
| ≥50 ml/min | Ei annosmuutosta | Ei annosmuutosta |
| 30–49 ml/min | Hoito aloitetaan yhtä annostasoa alhaisemmalla annoksella | Sisplatiinihoito aloitetaan annoksella, joka on 50 % pienempi kuin edellisen hoitosyklin annos |
| <30 ml/min [a] | Hoito keskeytetään, kunnes uudelleen aloittamisen kriteeri (≥30 ml/min) täyttyy, jonka jälkeen hoito aloitetaan yhtä annostasoa alhaisemmalla annoksella | Hoito keskeytetään, kunnes uudelleen aloittamisen kriteeri (≥30 ml/min) täyttyy, jonka jälkeen hoito aloitetaan annoksella, joka on 50 % pienempi kuin edellisen hoitosyklin annos |

[a] Teysuno-hoitoa ei suositella potilaille, joiden CrCl on <30 ml/min, ellei hoidosta saatava hyöty ole selvästi suurempi kuin sen aiheuttamat riskit. Katso ohjeita ”*Annosmuutokset erityisryhmissä / Heikentynyt munuaisten toiminta.”*

*Annosmuutokset hematologisessa toksisuudessa*

Taulukko 7: Hematologiset toksisuudet, joiden yhteydessä Teysuno-hoito on keskeytettävä.

| Yksiköt | Neutrofiilit | Verihiutaleet | Hemoglobiini | Teysunon annosmuutos |
|---|---|---|---|---|
| KY | <0,5 x $10^9$/l | <25 x $10^9$/l | 4,0 mmol/l | Hoito keskeytetään, kunnes uudelleen aloittamisen kriteeri täyttyy (ks. Taulukko 8) ja annostus aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa alhaisemmalla annoksella |

*Teysuno-hoidon uudelleen aloittamisen kriteerit*

Taulukko 8: Teysuno-hoidon uudelleen aloittamisen vähimmäiskriteerit hoidon toksisuudesta johtuvan keskeyttämisen jälkeen

| Ei-hematologinen | Hematologinen |
|---|---|
| Lähtötaso tai aste 1 | Verihiutalemäärä ≥100 x $10^9$/l |
| Laskettu kreatiniinipuhdistuma ≥30 ml/min[a] | Neutrofiilit ≥1,5 x $10^9$/l |
| | Hemoglobiini ≥6,2 mmol/l |
| CrCl on laskettava jokaisen syklin alussa ennen hoidon aloittamista päivänä 1. | |
| [a] Teysuno-hoitoa ei suositella potilaille, joiden CrCl on <30 ml/min, ellei hoidosta saatava hyöty ole selvästi suurempi kuin sen aiheuttamat riskit. Katso ohjeita ”*Annosmuutokset erityisryhmissä / Heikentynyt munuaisten toiminta.”* | |

*Annosmuutokset erityisryhmissä*

*Heikentynyt munuaisten toiminta*

- Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl 51–80 ml/min)

  Normaaliannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joiden munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt (ks. kohta 5.2).

- Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl 30–50 ml/min)

  Suositeltu normaaliannos potilaille, joiden munuaisten toiminta on kohtalaisesti heikentynyt, on 20 mg/$m^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa (tegafuuripitoisuutena ilmaistuna) (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

- Vakavasti heikentynyt munuaisten toiminta (CrCl alle 30 ml/min)

  Päivittäisen 5-FU-altistuksen voidaan odottaa olevan jokseenkin sama heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla, jotka saavat 20 mg/$m^2$ kerran vuorokaudessa, kuin normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla (ks. kohta 5.2), jotka saavat 30 mg/$m^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa. Teysunon käyttöä ei kuitenkaan suositella, ellei siitä saatava hyöty ole selvästi suurempi kuin sen aiheuttamat riskit, sillä se saattaa lisätä veren ja imukudoksen häiriöihin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

  Tietoa ei ole saatavilla Teysunon käytöstä potilailla, joilla on dialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.3).

*Iäkkäät*

Normaaliannoksen muuttamista ei suositella kummassakaan käyttöaiheessa ≥70 vuoden ikäisille potilaille (ks. kohta 4.8).

Jos kyseessä on iäkäs ja haavoittuvainen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastava potilas, **jonka hoidon jatkaminen muulla fluoropyrimidiinillä ei ole mahdollista käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiotoksisuuden vuoksi**, suositeltava annos on 20 mg/m$^2$ (ilmaistuna tegafuurin pitoisuutena) kahdesti vuorokaudessa, aamuin ja illoin, 14 peräkkäisenä päivänä viikon välein yhdessä pienennetyn oksaliplatiiniannoksen kanssa (100 mg/m$^2$ kolmen viikon hoitojakson päivänä 1).

*Heikentynyt maksan toiminta*

Normaaliannoksen muuttamista ei suositella kummassakaan käyttöaiheessa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

*Etnisyys*

Normaaliannoksen muuttamista ei suositella kummassakaan käyttöaiheessa etnisyydeltään aasialaisille potilaille (ks. kohta 5.2).

*Pediatriset potilaat*

Teysunon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Sen vuoksi Teysunoa ei pidä antaa alle 18 vuoden ikäisille lapsille tai nuorille.

Antotapa

Kapselit niellään veden kera vähintään tuntia ennen ruokailua tai tunti ruokailun jälkeen (ks. kohta 5.2).

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille (tegafuuri, gimerasiili ja oterasiili) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aikaisemmat vakavat tai odottamattomat reaktiot fluoropyrimidiinihoidolle.
- Tunnettu täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys.
- Vaikea luuydinsuppressio (vaikea leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia (ks. kohta 4.2, taulukko 7).
- Potilaat, joilla on dialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.
- Muiden fluoropyrimidiinien samanaikainen anto Teysunon kanssa.
- Brivudiinin äskettäinen tai samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5, yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa).
- Katso sisplatiinin, oksaliplatiinin, irinotekaanin ja bevakitsumabin vasta-aiheet niiden vastaavista valmisteyhteenvedoista.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annosta rajoittavia toksisuuksia ovat ripuli ja elimistön kuivuminen (dehydraatio). Useimmat haittavaikutukset ovat palautuvia ja ne voidaan hoitaa oireenmukaisesti, keskeyttämällä hoito tai pienentämällä annosta.

Luuydinsuppressio

Hoitoon liittyvää luuydinsuppressiota, mukaan lukien neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia ja pansytopenia, on raportoitu Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Potilaita, joilla on alhainen valkosolujen määrä, on seurattava tarkasti infektion ja muiden neutropenian komplikaatioiden riskin varalta ja hoidettava tilan edellyttämällä tavalla (esim. antibiooteilla, granulosyyttejä stimuloivalla tekijällä [G-CSF]). Potilailla, joilla on alhainen verihiutalemäärä, on suurempi verenvuotoriski. Heitä on siksi seurattava tarkasti. Annosta tulisi muuttaa kohdassa 4.2 suositellulla tavalla.

Hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoituminen

Teysuno voi aiheuttaa hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen hepatiitti B -viruksen kantajille, potilaille, joilla on negatiivinen HBc-antigeenitulos ja positiivinen HBc-vasta-ainetulos, tai potilaille, joilla on negatiivinen HBs-antigeenitulos ja positiivinen HBs-vasta-ainetulos.

Potilaat tulee testata HBV-infektion varalta ennen Teysuno-hoidon aloittamista. Maksasairauksiin ja B-hepatiitin hoitoon erikoistuneita asiantuntijoita tulee konsultoida ennen hoidon aloittamista, jos potilaan serologia on hepatiitti B -positiivinen (mukaan lukien potilaat, joiden tauti on aktiivinen) tai potilaan HBV-testitulos osoittautuu positiiviseksi hoidon aikana. Teysuno-hoitoa tarvitsevien hepatiitti B -viruksen kantajien tilaa on seurattava tiiviisti aktiivisen HBV- infektion varalta koko hoitojakson ajan, ja jatkoseurantaa maksan toimintatestien tai virusmarkkereiden testauksen muodossa suositellaan.

Ripuli

Ripulista kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja dehydraatiotapauksissa annettava nestekorvausta ja elektrolyyttejä. Tarvittaessa annetaan ripulia ennalta ehkäisevää lääkitystä. Tavanomaisten ripulilääkkeiden (esim. loperamidi) ja laskimonsisäinen nesteiden ja elektrolyyttien anto on aloitettava ripulin varhaisessa vaiheessa. Mikäli asteen 2 tai sitä vaikeampaa ripulia esiintyy, annostus on keskeytettävä tai annosta muutettava, jos oireet jatkuvat riittävästä hoidosta huolimatta.

Dehydraatio

Dehydraatio ja siihen liittyvät elektrolyyttitasapainon häiriöt on ehkäistävä tai korjattava heti niiden ilmaantuessa. Potilaita, joilla esiintyy anoreksiaa, asteniaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, stomatiittia tai joilla on maha- tai suolitukos, on seurattava tarkasti dehydraation merkkien varalta. Dehydraatio on hoidettava aggressiivisesti uudelleen nesteytyksellä ja muilla asianmukaisilla toimenpiteillä. Mikäli asteen 2 (tai sitä vaikeampaa) ripulia esiintyy, hoito on lopetettava välittömästi ja nestehukka korjattava. Hoitoa ei pidä aloittaa, ennen kuin nestehukka ja sen taustasyyt ovat korjaantuneet tai ovat riittävässä hallinnassa. Annosmuutokset suoritetaan nestehukkaa aiheuttavan haittavaikutuksen ilmaantuessa tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Munuaistoksisuus

Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon saattaa liittyä ohimenevää, pääasiassa pre-renaalisista tekijöistä (esim. dehydraatiosta, elektrolyyttien epätasapainosta jne.) johtuvaa glomerulusten suodattumisnopeuden hidastumista. Asteen 3 tai sitä vaikeampia haittavaikutuksia, kuten veren kreatiniinipitoisuuden lisääntymistä, kreatiniinipuhdistuman heikkenemistä, toksista nefropatiaa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on kaikkia raportoitu Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Munuaisten toimintaa heijastavia parametreja (esim. seerumin

kreatiniinipitoisuus, CrCl) on seurattava tarkasti munuaisten toiminnan muutosten varhaiseksi havaitsemiseksi. Jos glomerulusten suodattumisnopeudessa havaitaan hidastumista, Teysunon ja /tai sisplatiinin annosta on muutettava taulukon 6 mukaisesti ja ryhdyttävä asianmukaisiin tukitoimiin (ks. kohta 4.2).

Dehydraatio ja ripuli voivat lisätä sisplatiinin aiheuttaman munuaistoksisuuden riskiä. Ylinesteytys (tehostettu diureesi) suoritetaan sisplatiinin valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti sisplatiinihoitoon liittyvän munuaistoksisuuden riskin pienentämiseksi.

Gimerasiili lisää altistusta 5-fluorourasiilille (5-FU) inhiboimalla DPD:tä, joka on tärkein 5-FU:ta metaboloiva entsyymi. Gimerasiili puhdistuu pääasiassa munuaisten kautta (ks. kohta 5.2); näin ollen gimerasiilin munuaispuhdistuma heikkenee ja 5-FU-altistus lisääntyy munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Hoitoon liittyvien toksisuuksien voidaan odottaa lisääntyvän 5-FU-altistuksen lisääntyessä.

Vakavasti heikentynyt munuaisten toiminta

Teysuno-hoitoa ei suositella potilaille, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt, ellei siitä saatava hyöty ole selvästi suurempi kuin sen aiheuttamat riskit, sillä se saattaa lisätä vereen ja imukudokseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja aiheuttaa odotettua suurempaa 5-FU-altistusta näillä potilailla munuaisten toiminnan vaihtelujen vuoksi (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.2).

Silmätoksisuus

Yleisimmät Euroopassa/Yhdysvalloissa suoritetuissa tutkimuksissa havaitut hoitoon liittyvät silmätoksisuudet Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla olivat kyynelhäiriöt (8,8 %), kuten lisääntynyt kyynelvuoto, silmien kuivuus ja hankinnainen kyynelteiden ahtauma (dakryostenoosi) (ks. kohta 4.8).

Useimmat silmien reaktiot häviävät tai parantuvat kun lääkkeen käyttö lopetetaan ja asianmukainen hoito aloitetaan (keinokyynelten ja antibioottisten silmätippojen käyttö, lasi- tai silikoniputkien asentaminen kyynelpisteisiin tai -tiehyeisiin ja/tai silmälasien käyttö piilolasien sijaan). Silmäreaktiot on pyrittävä havaitsemaan varhaisessa vaiheessa, ja potilas lähetettävä oftalmologiseen tutkimukseen mahdollisimman pian, jos hänellä esiintyy näköä rajoittavia silmäoireita kuten kyynelvuotoa tai sarveiskalvo-oireita.

Katso sisplatiinin valmisteyhteenvedosta tiedot sisplatiinihoidon yhteydessä havaituista silmähäiriöistä.

Kumariiniantikoagulantti

Oraalista kumariiniantikoagulanttihoitoa saavien potilaiden antikoagulanttivastetta (tromboplastiiniajan kansainvälistä normaalistettua suhdearvoa [INR] tai protrombiiniaikaa [PT]) on seurattava tarkasti ja antikoagulantin annosta muutettava sen mukaan (ks. kohta 4.5). Kumariiniantikoagulantin käyttöön on kliinisissä tutkimuksissa liittynyt INR-arvon kohoamista ja maha-suolikanavan verenvuotoa, verenvuototaipumusta, hematuriaa ja anemiaa Teysuno-hoitoa saavilla potilailla.

Brivudiini

Brivudiinia ei saa antaa samanaikaisesti Teysunon kanssa. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu kabesitabiinin kanssa tapahtuneen yhteisvaikutuksen seurauksena. Brivudiinihoidon lopettamisen ja Teysuno-hoidon aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko. Brivudiinihoito voidaan aloittaa 24 tunnin kuluttua viimeisen Teysuno-annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Jos Teysuno-hoitoa saavalle potilaalle annetaan vahingossa brivudiinia, on ryhdyttävä tehokkaisiin toimiin Teysunon toksisuuden vähentämiseksi. Potilaan ottamista viipymättä sairaalahoitoon suositellaan. Kaikkiin toimenpiteisiin pitää ryhtyä systeemisten infektioiden ja elimistön kuivumisen estämiseksi.

DPD-entsyymin induktorit

Jos DPD-entsyymin induktoria annetaan samanaikaisesti Teysunon kanssa, on mahdollista, ettei tehokasta 5-FU-altistustasoa saavuteta. Koska DPD-entsyymin induktoreita ei kuitenkaan tällä hetkellä tunneta, ei niiden ja Teysunon välistä yhteisvaikutusta voida arvioida.

**Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos:**

DPD-aktiivisuus on 5-fluorourasiilin hajottavassa aineenvaihdunnassa nopeutta rajoittava vaihe (ks. kohta 5.2). DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on siten suurempi fluoropyrimidiineihin liittyvän toksisuuden riski, mukaan lukien esimerkiksi suutulehdus, ripuli, limakalvotulehdus, neutropenia ja neurotoksisuus.

DPD-puutokseen liittyvää toksisuutta esiintyy yleensä ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annoksen lisäämisen jälkeen.

*Täydellinen DPD-puutos*

Täydellinen DPD-puutos on harvinainen tila (0,01–0,5 % kaukasialaisista). Täydellisestä DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on suuri hengenvaarallisen tai fataalin toksisuuden riski, eikä heitä saa hoitaa Teysuno-valmisteella (ks. kohta 4.3).

*Osittainen DPD-puutos*

Osittaisesta DPD-puutoksesta arvioidaan kärsivän 3–9 % kaukasialaispopulaatiosta. Osittaisesta DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on lisääntynyt vaikean ja mahdollisesti hengenvaarallisen toksisuuden riski. Tämän toksisuuden rajoittamiseksi on harkittava pienempää aloitusannosta. DPD-puutos tulee katsoa parametriksi, joka on huomioitava yhdessä muiden rutiinitoimenpiteiden kanssa annoksen pienentämisen yhteydessä. Aloitusannoksen pienentäminen voi vaikuttaa hoidon tehoon. Vaikean toksisuuden puuttuessa seuraavia annoksia voidaan suurentaa, mutta tarkasti seuraten.

*DPD-puutoksen testaaminen*

Fenotyypin ja/tai genotyypin testaamista ennen Teysuno-hoidon aloittamista suositellaan optimaalisten ennen hoitoa tapahtuvien testaamismenetelmien epävarmuuksista huolimatta. Soveltuvat kliiniset ohjeet on otettava huomioon.

Jos testiä ei ole tehty aiemmin, sitä suositellaan potilaille, joille harkitaan vaihtamista Teysuno-valmisteeseen jostain muusta fluoropyrimidiinistä käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiovaskulaarisen toksisuuden vuoksi. Näin voidaan määrittää, onko DPD-entsyymin fenotyypillä ja/tai genotyypillä osuutta toisen fluoropyrimidiinin toksisuuteen.

*DPD-puutoksen genotyyppinen luonnehdinta*

Ennen hoitoa tapahtuvalla DPYD-geenin harvinaisten mutaatioiden testauksella voidaan tunnistaa DPD-puutoksesta kärsivät potilaat.

Neljä DPYD-varianttia c.1905+1G>A [eli DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 voivat aiheuttaa DPD-entsyymiaktiivisuuden täydellisen puuttumisen tai vähenemisen. Myös muihin harvinaisiin variantteihin voi liittyä vaikean tai hengenvaarallisen toksisuuden riskin lisääntyminen.

DPYD-geenilokuksen tiettyjen homotsygoottisten ja heterotsygoottisten yhdistelmämutaatioiden (esim. näiden neljän variantin ja vähintään yhden c.1905+1G>A:n tai c.1679T>G:n alleelin yhdistelmän) tiedetään aiheuttavan täydellistä tai lähes täydellistä DPD-entsyymiaktiivisuuden puutosta.

Potilailla, joilla on tiettyjä heterotsygoottisia DPYD-variantteja (mukaan lukien c.1905+1G>A-, c.1679T>G-, c.2846A>T- ja c.1236G>A/HapB3-variantit), on lisääntynyt vaikean toksisuuden riski, kun heitä hoidetaan fluoropyrimidiineilla.

Heterotsygoottisen c.1905+1G>A-genotyypin esiintymistiheys kaukasialaisten DPYD-geenissä on noin 1 %, c.2846A>T:n 1,1 %, c.1236G>A/HapB3-varianttien 2,6–6,3 % ja c.1679T>G:n 0,07–0,1 %.

Tiedot näiden neljän DPYD-variantin esiintymistiheydestä muissa kuin kaukasialaispopulaatioissa ovat rajalliset. Tällä hetkellä näiden neljän DPYD-variantin (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) katsotaan käytännössä puuttuvan afrikkalaista (afrikkalaisamerikkalaista) tai aasialaista alkuperää olevilta populaatioilta.

*DPD-puutoksen fenotyyppinen luonnehdinta*

DPD-puutoksen fenotyyppiseen luonnehdintaan suositellaan endogeenisen DPD-substraatin urasiilin (U) tason mittaamista verestä ennen hoitoa.

Urasiilin kohonneeseen pitoisuuteen ennen hoitoa liittyy lisääntynyt toksisuusriski. Täydellistä ja osittaista DPD-puutosta määrittäviin urasiilikynnystasoihin liittyvästä tietystä epävarmuudesta huolimatta veren urasiilitason ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml katsotaan indikoivan osittaista DPD-puutosta, johon liittyy lisääntynyt fluoropyrimidiinitoksisuuden riski. Veren urasiilitason ≥ 150 ng/ml katsotaan indikoivan täydellistä DPD-puutosta, johon liittyy hengenvaarallinen tai fataali fluoropyrimidiinitoksisuuden riski.

Mikrosatelliitti-instabiliteetti (MSI)

Teysunoa ei ole tutkittu mahasyöpää sairastavilla potilailla, joilla on MSI. 5-FU-herkkyyden ja MSI:n välinen yhteys mahasyöpää sairastavilla potilailla on epäselvä ja Teysunon ja MSI:n välistä yhteyttä mahasyövässä ei tunneta.

Glukoosi/galaktoosi-intoleranssi/imeytymishäiriö

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Muut oraaliset fluoropyrimidiinit

Koska Teysunoa ja muita suun kautta otettavia 5-FU- yhdisteitä vertailevia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty, Teysunoa ei voi käyttää muiden suun kautta otettavien 5-FU-valmisteiden sijasta.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty aikuisilla eikä pediatrisilla potilailla.

*Brivudiini*

Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta on kuvattu brivudiinin ja fluoropyrimidiinien (esim. kapesitabiini, 5-fluorourasiili, tegafuuri) välillä. Yhteisvaikutus on seurausta brivudiinin dihydropyrimidiinidehydrogenaasia inhiboivasta vaikutuksesta, mikä johtaa fluoropyrimidiinien toksisuuden kasvuun. Tämä yhteisvaikutus voi mahdollisesti olla kuolemaan johtava. Siksi brivudiinia ei saa käyttää samanaikaisesti Teysunon kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Brivudiinin annostelun päättymisen ja Teysunon annostelun aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko. Brivudiinihoito voidaan aloittaa 24 tuntia viimeisen Teysuno-annoksen jälkeen.

*Muut fluoropyrimidiinit*

Muiden fluoropyrimidiinien, kuten kapesitabiinin, 5-FU:n, tegafuurin tai flusytosiinin samanaikainen anto saattaa johtaa additiiviseen toksisuuteen ja on vasta-aiheista. Teysunon ja muiden fluoropyrimidiinien annon välillä suositellaan pidettäväksi vähintään 7 päivän huuhtoutumisjakso. Muiden fluoropyrimidiinien valmisteyhteenvedoissa kuvattua huuhtoutumisjaksoa on noudatettava, jos Teysunoa on tarkoitus antaa muiden fluoropyrimidiinivalmisteiden jälkeen.

*CYP2A6-inhibiittorit*

Koska CYP2A6 on tärkein entsyymi tegafuurin konversiossa 5-FU:ksi, tunnetun CYP2A6-inhibiittorin ja Teysunon samanaikaista antoa on vältettävä, sillä Teysunon vaikutus saattaa heikentyä (ks. kohta 5.2).

*Folinaatti/foliinihappo*

Tietoja foliinihapon samanaikaisesta käytöstä Teysunon ja sisplatiinin kanssa ei ole saatavilla. Folinaatin/foliinihapon metaboliitit muodostavat kuitenkin ternaarisen rakenteen tymidylaattisyntaasin ja fluorodeoksiuridiinimonofosfaatin (FdUMP) kanssa, joka mahdollisesti lisää 5-FU:n sytotoksisuutta. Varovaisuutta on syytä noudattaa, sillä foliinihapon tiedetään tehostavan 5-FU:n aktiivisuutta.

*Nitroimidatsolit, metronidatsoli ja misonidatsoli mukaan lukien*

Tietoja nitroimidatsolien samanaikaisesta käytöstä Teysunon ja sisplatiinin kanssa ei ole saatavilla. Nitroimidatsolit saattavat kuitenkin vähentää 5-FU:n puhdistumaa ja siten lisätä sen plasmapitoisuuksia. Varovaisuutta on syytä noudattaa, sillä samanaikainen anto saattaa lisätä Teysunon toksisuutta.

*Metotreksaatti*

Tietoja metotreksaatin samanaikaisesta käytöstä Teysunon ja sisplatiinin kanssa ei ole saatavilla. Polyglutamoitu metotreksaatti estää kuitenkin tymidylaattisyntaasia ja dihydrofolaattireduktaasia, mikä saattaa lisätä 5-FU:n sytotoksisuutta. Varovaisuutta on syytä noudattaa, sillä samanaikainen anto saattaa lisätä Teysunon toksisuutta.

*Klotsapiini*

Tietoja klotsapiinin samanaikaisesta käytöstä Teysunon ja sisplatiinin kanssa ei ole saatavilla. Mahdollisten additiivisten farmakodynaamisten vaikutusten (myelotoksisuus) vuoksi varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, sillä samanaikainen anto saattaa lisätä Teysunon hematologisen toksisuuden riskiä ja vaikeusastetta.

*Simetidiini*

Tietoja simetidiinin samanaikaisesta käytöstä Teysunon ja sisplatiinin kanssa ei ole saatavilla. Niiden samanaikainen anto saattaa kuitenkin vähentää 5-FU:n puhdistumaa ja siten lisätä sen plasmapitoisuuksia. Varovaisuutta on syytä noudattaa, sillä samanaikainen anto saattaa lisätä Teysunon toksisuutta.

*Kumariiniantikoagulantti*

Kumariiniantikoagulantin aktiivisuus tehostuu Teysunon vaikutuksesta. Varovaisuutta on syytä noudattaa, sillä Teysunon ja kumariiniantikoagulanttihoidon samanaikainen anto saattaa lisätä verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).

*Fenytoiini*

Fluoropyrimidiinien samanaikainen anto fenytoiinin kanssa saattaa lisätä fenytoiinin plasmapitoisuutta ja aiheuttaa fenytoiinitoksisuutta. Fenytoiinin veri/plasmapitoisuuksia on syytä tarkkailla tiheästi Teysunon ja fenytoiinin samanaikaisen annon yhteydessä. Tarvittaessa fenytoiinin annosta muutetaan fenytoiinin valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaan. Jos fenytoiinitoksisuutta ilmenee, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

*Muuta*

Ei-kliinisten tietojen mukaan allopurinoli saattaa vähentää antineoplastista vaikutusta 5-FU:n fosforylaation estymisen johdosta. Siksi sen samanaikaista antoa Teysunon kanssa on vältettävä.

*Ravinto*

Teysunon anto aterian yhteydessä vähensi altistusta oterasiilille ja gimerasiilille. Tämä vaikutus oli voimakkaampi oterasiilin kuin gimerasiilin kohdalla (ks. kohta 5.2). Teysuno tulee ottaa veden kera vähintään tuntia ennen ruokailua tai tunti ruokailun jälkeen (ks. kohta 4.2).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehotettava välttämään raskaaksi tulemista Teysuno-hoidon aikana.

Miespotilaiden on käytettävä ehkäisykeinoja Teysuno-hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan sen jälkeen.

Naispotilaiden on käytettävä raskauden ehkäisyä Teysuno-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan sen jälkeen.

Raskaus

Teysunon käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Sikiön epämuodostumista on saatu joitakin tapausraportteja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Kuten muut fluoropyrimidiinit, Teysunokin aiheutti sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia eläimillä (ks. kohta 5.3). Jos potilas tulee raskaaksi Teysuno-hoidon aikana, hoito on lopetettava ja sikiöön kohdistuva mahdollinen vaara selitettävä. Perinnöllisyysneuvontaa tulisi harkita.

Imetys

Teysunon käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittyvätkö Teysuno/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet Teysunon/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava Teysuno-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Tietoja Teysunon ja sisplatiinin yhteiskäytön vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Rotilla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu Teysunolla olevan vaikutusta koiras- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Katso sisplatiinin valmisteyhteenvedosta tiedot sisplatiinin vaikutuksista hedelmällisyyteen, raskauteen ja imetykseen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Teysunolla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä väsymys, heitehuimaus, näön hämärtyminen ja pahoinvointi ovat yleisiä Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoidon haittavaikutuksia.

## 4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoidon kokonaisturvallisuusprofiili perustuu pääasiassa 593 potilasta käsittäneestä kliinisestä tutkimuksesta saatuihin tietoihin. Nämä potilaat sairastivat pitkälle edennyttä mahasyöpää ja heidän hoidossaan noudatettiin tätä annostusohjelmaa. Lisäksi on olemassa valmisteen markkinoille tulon jälkeisiä kokemuksia yli 866 000 aasialaisesta (pääasiassa japanilaisesta) potilaasta.

Yleisimmät Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saaneella 593 potilaalla esiintyneistä vakavista haittavaikutuksista (asteen 3 tai sitä vaikeammista, yleisyydeltään ainakin 10 %) olivat neutropenia, anemia ja väsymys.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: hyvin yleinen (³1/10), yleinen (³1/100, <1/10), melko harvinainen (³1/1 000, <1/100), harvinainen (³1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinainen (<1/10 000) sekä tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin). Hyvin yleisten, yleisten ja melko harvinaisten haittavaikutusten yleisyydet on saatu kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui 593 Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saanutta potilasta. Lääketieteellisesti relevanttien harvinaisten ja hyvin harvinaisten haittavaikutusten yleisyydet on arvioitu markkinoille saatetun valmisteen jälkitarkkailusta 866 000 aasialaisella (pääasiassa japanilaisella) potilaalla, jotka saivat Teysunoon perustuvaa hoitoa. Kukin termi on esitetty ainoastaan sen yleisimmässä luokassa ja jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on lueteltu vähenevässä vakavuusjärjestyksessä.

Taulukko 9: Haittavaikutukset kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä

| **Elinjärjestelmä[a]** | **Hyvin yleinen** | **Yleinen** | **Melko harvinainen** | **Harvinainen / Hyvin harvinainen** |
|---|---|---|---|---|
| Infektiot | | | neutropeninen sepsis, septinen sokki, sepsis, infektio, pneumonia, bakteremia, hengitystieinfektio, ylähengitystieinfektio, akuutti pyelonefriitti, virtsatieinfektio, faryngiitti, nasofaryngiitti, riniitti, hammasinfektio, kandidiaasi, suun herpes, paronykia, furunkkeli | Hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoituminen |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | | | Verenvuoto kasvaimesta, syöpäkipu | |
| Veri ja imukudos | Neutropenia, anemia leukopenia, trombo-sytopenia | Kuumeinen neutropenia, lymfopenia | Pansytopenia, pidentynyt protrombiiniaika, kohonnut INR-arvo, granulosytoosi, eosinofilia, hypoprotrombinemia, lyhentynyt protrombiiniaika, granulosytoosi, leukosytoosi, lymfosytoosi, eosinofilia, lymfosytoosi, vähentynyt monosyyttien määrä, kohonnut monosyyttien määrä, trombosytemia | Disseminoitunut intra-vaskulaarinen koagulaatio (DIC) |
| Immuuni-järjestelmä | | | Yliherkkyys | |
| Umpieritys | | | Lisämunuaisverenvuoto | |

| Elinjärjestelmä[a] | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen / Hyvin harvinainen |
|---|---|---|---|---|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Anoreksia | Dehydraatio, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hypoalbuminemia, hyperkalemia | Hyperglykemia, suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasin pitoisuus, hypofosfatemia, hypermagnesemia, kihti, hypoproteinemia, hyperglobulinemia, hyperlipidemia, vähentynyt ravinnon otto (suun kautta) | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus | Sekavuus, levottomuus, persoonallisuushäiriö, hallusinaatiot, masennus, ahdistuneisuus, heikentynyt libido, seksuaalinen inhibitio | |
| Hermosto | Perifeerinen neuropatia | Heitehuimaus, päänsärky, dysgeusia | Aivoverisuonitapahtuma, pikkuaivoinfarkti, aivoverisuonihäiriö, kouristukset, iskeeminen aivohalvaus, synkopee, hemipareesi, afasia, ataksia, metabolinen enkefalopatia, tajunnan menetys, akustinen neuriitti, muistin huonontuminen, tasapainohäiriö, uneliaisuus, vapina, ageusia, parosmia, polttelun tunne, formikaatio | Leukoenkefalo-patia, anosmia |
| Silmät | | Näköhäiriö , kyynelhäiriö, sidekalvotulehdus, sarveiskalvon häiriö [b] | Silmäallergia, yläluomen riippuminen (ptoosi), silmäluomen eryteema | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kuulon heikkeneminen, kuurous | Huimaus, korvien tukkoisuus, epämiellyttävä tunne korvissa | |
| Sydän | | | Sydämen vajaatoiminta, akuutti sydäninfarkti, perikardiaalinen effuusio, eteisvärinä, angina pectoris, sydänlihaksen värinä, takykardia, palpitaatiot | |
| Verisuonisto | | Syvä laskimotukos, hypertensio, hypotensio | Lonkkavaltiomotukos, hypovoleeminen sokki, valtimohaaran tukos, tromboosi, kasvojen ja kaulan punoitus, lantiolaskimotukos, tromboflebiitti, lonkkavaltimotukos, flebiitti, pinnallinen flebiitti, ortostaattinen hypotensio, hematooma, hyperemia kuumat aallot | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Hengenahdistus, nenäverenvuoto, nikotus, yskä | Keuhkoembolia, hengitysteiden verenvuoto, rasitushengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, rinorrea, nielun punoitus, allerginen riniitti, dysfonia, limaa tuottava yskä, nenän tukkoisuus | Interstitiaalinen keuhkosairaus |
| Ruoansulatus-elimistö | Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, ummetus | Maha-suolikanavan verenvuoto, stomatiitti, maha-suolikanavan tulehdus, ilmavaivat, vatsakipu, dysfagia, epämiellyttävä tunne vatsassa, dyspepsia, kuiva suu | Maha-suolikanavan perforaatio, esofagiitti, maha-suolikanavan infektio, ileus, maha-suolikanavan tukkeuma, askites, huulten turvotus, ruokatorven kouristus, mahahaava, gastroesofageaalinen refluksitauti, refluksigastriitti, retroperitoneaalinen fibroosi, maha-suolikanavan häiriö, peräaukon verenvuoto, peräpukamat, syljen liikaeritys, yökkäily, sylkirauhasen häiriö, keiliitti, aerofagia, röyhtäily, kielikipu, suukipu, hampaiden hauraus | Akuutti pankreatiitti, terminaalinen ileiitti |

| Elinjärjestelmä[a] | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen / Hyvin harvinainen |
|---|---|---|---|---|
| Maksa ja sappi | | Hyperbilirubinemia, kohonnut alaniiniamino-transferaasiarvo, kohonnut aspartaattiamino-transferaasiarvo | Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset, kohonnut gammaglutamyylitransferaasiarvo, | Akuutti maksan toimintahäiriö |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Palmoplantaarinen erytrodysestesia-oireyhtymä, ihottuma, ihon hyperpigmentaatio, kuiva iho, kutina, alopekia | Hilseilevä ihottuma, ihon hilseily, nekrolyyttinen migratorinen eryteema, verirakkulat, allerginen dermatiitti, ihoreaktio, aknen kaltainen dermatiitti, eryteema, lisääntynyt mustelmataipumus, purppura, hyperhidroosi, yöllinen hikoilu, kynsien surkastuminen, pigmentaatiohäiriö, ihon värjäytyminen, hypertrikoosi | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnson in oireyhtymä, valoherkkyys-reaktio, kynsihäiriö |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Lihas- ja luukipu | Lihaskouristukset, artralgia, raajakipu, selkäkipu, niskakipu, luukipu, nivelturvotus, epämiellyttävä tunne raajassa, lihaskireys, lihasheikkous | Rabdomyolyysi |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Munuaisten vajaatoiminta, lisääntynyt veren kreatiniinipitoisuus, hidastunut glomerulusten suodattumisnopeus, lisääntynyt veren ureapitoisuus | Toksinen nefropatia, oligouria, hematuria, munuaistoiminnan heikentyminen, pollakiuria, lisääntynyt veren kreatiniinipitoisuus, vähentynyt veren kreatiniinipitoisuus | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | Erektiohäiriö, rintojen arkuus, nännikipu | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Väsymys, astenia | Limakalvotulehdus, kuume, painonlasku, perifeerinen edeema, vilunväristykset | Monen elimen vajaatoiminta, kunnon heikkeneminen, kipu, turvotus, rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa, yleistynyt turvotus, kasvojen turvotus, paikallinen turvotus, painon nousu, varhainen kylläisyyden tunne, kylmä olo, pistoskohtareaktio, huonovointisuus | |
| Vammat ja myrkytykset | | | Kontuusio, lääkitysvirhe | |

[a] "Tutkimukset"-elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on siirretty niiden kohde-elimiin liittyviin, kliinisesti asianmukaisiin elinjärjestelmäluokkiin.
Erilaiset MedDRA:n suosittelemat termit, joiden katsottiin olevan kliinisesti samankaltaisia, on ryhmitelty yhdeksi ainoaksi termiksi.
[b] sis. sarveiskalvon epiteelipuutos, sarveiskalvon eroosio, sarveiskalvon leesio, sarveiskalvon samentuma, sarveiskalvon perforaatio, sarveiskalvontulehdus, pilkukas sarveiskalvontulehdus, haavainen sarveiskalvontulehdus, limbaalisten kantasolujen puute, näöntarkkuuden heikkeneminen, näön heikkeneminen, näön sumeneminen.

*Muut Teysunon ja sisplatiinin yhteiskäyttöä koskevat kliiniset tutkimukset*

Vaikka Japanissa suoritetuissa Teysunon ja sisplatiinin yhteiskäyttöä koskevissa tutkimuksissa käytettiin tässä esitetystä annostusohjelmasta poikkeavia annoksia ja annostusaikatauluja, tutkimusten perusteella määritetty turvallisuusprofiili oli samanlainen ja yleisimpiä toksisuuksia olivat hematologiset toksisuudet, maha-suolikanavaan liittyvät toksisuudet, väsymys ja anoreksia.

*Markkinoilla olevien valmisteiden jälkitarkkailussa saadut kokemukset mahasyöpää sairastavilla potilailla*

Teysunon turvallisuusprofiili sen markkinoille saattamisen jälkeiseen valvontaan liittyvässä tutkimuksessa Japanissa, johon osallistui 4 177 Teysuno-hoitoa saavaa, pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavaa potilasta oli yleisesti ottaen samanlainen kuin tätä annostusohjelmaa noudattavassa hoidossa ja japanilaisissa rekisteröintitutkimuksissa havaittu turvallisuusprofiili (s.o. tärkeimpiä toksisuuksia olivat leukosytopenia, anoreksia ja pahoinvointi/oksentelu).

*Teysuno-valmisteen turvallisuus metastaattista kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden hoidon jatkaminen muulla fluoropyrimidiinillä ei ole mahdollista käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiotoksisuuden vuoksi*

Kohorttitutkimuksessa, johon osallistui 200 potilasta, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, oli 53:n metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavan potilaan muodostama alaryhmä. Tässä alaryhmässä suurin osa (92 %) potilaista, joille kehittyi kardiotoksisuutta kabesitabiini- tai -5-FU-pohjaisen kemoterapian yhteydessä, pystyi turvallisesti vaihtamaan S-1-hoitoon ja jatkamaan hoitoa. Kardiotoksisuutta (aste 1) esiintyi edelleen 8 %:lla. Muita S-1-hoidon aikana ilmaantuneita haittatapahtumia tässä alaryhmässä olivat asteen 3–4 hematologinen toksisuus 8 %:lla ja asteen 2-4 ei-hematologiset haittatapahtumat 36 %:lla (neuropatia 15 %, infektio 7 %, tromboembolinen tapahtuma 6 %, ripuli 4 %, pahoinvointi 2 %, käsi-jalkaoireyhtymä 2 %).

Retrospektiivinen kohorttitutkimus, joka pohjautui hollantilaisen kolorektaalisyöpäpotilaiden rekisterin (PLCRC) tietoihin, käsitti 47 metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta, jotka vaihtoivat S-1-hoitoon kabesitabiinin aiheuttaman käsi-jalkaoireyhtymän (N=36) tai kardiotoksisuuden (n=10) vuoksi. Käsi-jalkaoireyhtymä lievittyi tai parani kokonaan S-1-hoidon aikana, eikä kardiotoksisuutta esiintynyt enää niillä 10 potilaalla, jotka vaihtoivat S-1-hoitoon kardiologisten haittatapahtumien vuoksi.

Eräiden haittavaikutusten kuvaus

*Silmätoksisuus*

Hoitoon liittyvistä silmätoksisuuksista käytettävät termit on yhdistetty alla esitetyllä tavalla. Ainoa Asteen 3 tai sitä vaikeampi haittavaikutus oli heikentynyt näöntarkkuus.

- Näköhäiriö-termi käsittää seuraavat haittavaikutukset: näön hämärtyminen, diplopia, fotopsia, heikentynyt näöntarkkuus ja sokeus.
- Kyynelhäiriö-termi käsittää seuraavat haittavaikutukset: lisääntynyt kyynelvuoto, kuiva silmä ja hankittu kyynelteiden ahtauma (dakryostenoosi).
- Silmähäiriö-termi käsittää seuraavat haittavaikutukset: silmien kutina, silmien verekkyys (hyperemia), silmien ärsytys, silmähäiriö ja rikan tunne silmässä.

*Neuropatia*

Sentraalista ja perifeeristä neuropatiaa on raportoitu Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Perifeerinen neuropatia-termi käsittää seuraavat raportoidut haittavaikutukset: perifeerinen sensorinen neuropatia, parestesia, hypoestesia, perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, neurotoksisuus ja dysestesia.

Erityisryhmät

*Iäkkäät* (ks. kohta 4.2).

FLAGS-tutkimuksessa suoritettu turvallisuuden vertailu 71 ≥70-vuotiaan (iäkkään) potilaan ja 450 alle 70-vuotiaan Teysuno/sisplatiini-yhdistelmähoitoa saaneen potilaan välillä osoitti, että kaikkien asteen 3 ja sitä vaikeampien haittavaikutusten ilmaantuminen (62 % vs 52 %), kaikkien vakavien

haittavaikutusten ilmaantuminen (30 % vs 19 %) ja haittavaikutuksista (sekä Teysunon että sisplatiinin) johtuva keskeyttämisaste (21 % vs 12 %) näytti olevan korkeampi ≥70-vuotiailla potilailla. Farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, että 5-FU-altistus myös yleensä lisääntyi iän myötä, mutta että lisääntymisen määrä pysyi yksilöllisen vaihtelevuuden rajoissa. Nämä iän myötä tapahtuvat muutokset liittyivät kreatiniinipuhdistuman perusteella määritettyihin munuaisten toiminnan muutoksiin (ks. kohta 5.2).

*Sukupuoli*

FLAGS-tutkimuksessa ei havaittu kliinisesti relevantteja eroja turvallisuudessa miesten (N=382) ja naisten (N=139) välillä.

*Heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivät potilaat* ((ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.2)

FLAGS-tutkimuksessa verrattiin 218 potilasta, joiden munuaisten toiminta oli lähtötasolla lievästi heikentynyt (CrCl 51–80 ml/min) 297 potilaaseen, joiden munuaisten toiminta oli lähtötasolla normaali (CrCl >80 ml/min) ja jotka kaikki saivat Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa. Tutkimus osoitti, ettei turvallisuudessa ollut eroja lievästi heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden ja normaalin munuaistoiminnan omaavien potilaiden välillä.

Heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla tehdyssä tutkimuksessa raportoidut yleisimmät haittavaikutukset kaikissa kohorteissa ja kaikissa sykleissä olivat ripuli (57,6 %), pahoinvointi (42,4 %), oksentelu (36,4 %), väsymys (33,3 %) ja anemia (24,2 %). Tässä tutkimuksessa seitsemää potilasta, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, hoidettiin Teysunolla 20 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa, kun taas seitsemän potilasta, joiden munuaisten toiminta oli vakavasti heikentynyt, sai Teysunoa 20 mg/m$^2$ kerran vuorokaudessa. Annosta rajoittavia toksisuuksia ei havaittu syklissä 1 potilailla, joiden munuaisten toiminta oli kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt. Havaittujen veren ja imukudoksen häiriöihin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus kaikissa sykleissä oli 28,6 % potilailla, joiden munuaisten toiminta oli kohtalaisesti heikentynyt ja 44,4 % potilailla, joiden munuaisten toiminta oli vakavasti heikentynyt. Vakavasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden ryhmässä yhden potilaan annosta pienennettiin syklin 12 alussa 13,2 mg:aan/m$^2$ kerran vuorokaudessa syklissä 11 esiintyneen haittavaikutuksen (asteen 2 ripuli) vuoksi.

*Pediatriset potilaat*

Tutkimuksia Teysunon käytöstä yksinään tai yhdistettynä sisplatiiniin ei ole tehty pediatrisille potilaille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### 4.9 Yliannostus

Suurin potilaan saama Teysunon kerta-annos oli 1400 mg; tälle potilaalle kehittyi leukopenia (aste 3). Akuutin yliannostuksen yhteydessä raportoituja oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, mukosiitti, maha-suolikanavan ärsytys, verenvuoto, luuydinsuppressio ja hengitysvaje. Yliannostuksen hoito edellyttää tavanomaisia terapeuttisia ja elintoimintoja tukevia toimenpiteitä potilaalla esiintyvien kliinisten oireiden korjaamiseksi ja niistä mahdollisesti aiheutuvien komplikaatioiden ehkäisemiseksi.

Teysunon yliannostukseen ei ole tunnettua vastalääkettä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet, antimetaboliitit, ATC-koodi: L01BC53.

Vaikutusmekanismi

Teysuno on suun kautta otettava fluoropyrimidiini-syöpälääke. Se on kolmen kiinteäannoksisen vaikuttavan aineen yhdistelmä: tegafuurin, joka imeytymisen jälkeen muuttuu syöpää ehkäiseväksi 5-fluorourasiiliksi (5-FU); gimerasiilin, joka toimii dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) estäjänä 5-FU:n pilkkoutumisen ehkäisemiseksi kehossa; ja oterasiilin, joka on orotaattifosforibosyyli-transferaasin estäjä, joka vähentää 5-FU:n aktiivisuutta normaaleissa maha-suolikanavan limakalvoissa. Tegafuurin, gimerasiilin ja oterasiilin yhdistelmän molaariseksi suhteeksi määrättiin 1:0,4:1, joka on optimaalinen 5-FU:n altistuksen ylläpitämisen kannalta ja jonka avulla voidaan pitkittää sen syöpää ehkäisevää vaikutusta ja samalla vähentää pelkän 5-FU:n käyttöön liittyvää toksisuutta.

Tegafuuri on 5-FU:n aihiolääke (prodrug), jolla on hyvä oraalinen biologinen hyötyosuus. Suun kautta otettuna, tegafuuri muuttuu asteittain 5-FU:ksi *in vivo*, pääasiassa CYP2A6-entsyymin vaikutuksesta maksassa. 5-FU metaboloituu maksan DPD-entsyymin avulla. 5-FU fosforyloituu solujen sisällä aktiiviseksi metaboliitiksi 5-fluorodeoksiuridiinimonofosfaatiksi (FdUMP). FdUMP ja redusoitu folaatti sitoutuvat tymidylaattisyntaasiin, jonka seurauksena syntyy kolmiosainen, DNA-synteesiä estävä kompleksi. Lisäksi 5-fluorouridiinitrifosfaatti (FUTP) yhdistyy RNA:han ja aiheuttaa häiriöitä RNA:n toiminnassa.

Gimerasiili estää 5-FU:n metaboliaa estämällä palautuvasti ja selektiivisesti DPD:tä, joka on tärkein entsyymi 5-FU:n metaboliassa. Näin saavutetaan korkeampia 5-FU:n plasmapitoisuuksia pienemmällä tegafuuriannoksella.

Eläinkokeissa oraalisesti annosteltu oterasiili jakautui suurina pitoisuuksina normaaleihin maha-suolikanavan kudoksiin, kun taas huomattavasti alhaisempia pitoisuuksia havaittiin veressä ja syöpäkudoksissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Annoseskalaatiotutkimuksessa, jossa verrattiin Teysunon sisältämän 5-FU:n siedettävyyttä tegafuuri/gimerasiili-yhdistelmän siedettävyyteen (ei oterasiilia), 25 mg/m$^2$:n annostasoa ei saavutettu, koska tegafuuri/gimerasiilihaarassa esiintyi annosta rajoittavia toksisuuksia (asteen 3 ripulia 2

potilaalla sekä sydän- ja hengityspysähdys 1 potilaalla) oterasiilin puuttuessa. 5-FU:n farmakokineettinen profiili oli samanlainen oterasiilin kanssa kuin ilman oterasiilia.

5-FU:n keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa ($C_{max}$) ja sen pitoisuuskäyrän alle jäävä alue (AUC) olivat noin kolme kertaa suuremmat Teysunon annon jälkeen kuin pelkän tegafuurin annon jälkeen, siitä huolimatta, että Teysunon annos oli 16 kertaa pienempi (50 mg tegafuuria) verrattuna pelkkään tegafuuriin (800 mg). Tämän katsotaan johtuvan gimerasiilin DPD:tä estävästä vaikutuksesta. Urasiilin huippupitoisuus plasmassa havaittiin 4 tunnin kuluttua. Pitoisuus palautui lähtötasolle noin 48 tunnin kuluessa annosta, mikä osoittaa gimerasiilin DPD-entsyymiä estävän vaikutuksen olevan palautuva.

Tutkimus, jossa selvitettiin Teysunon vaikutusta sydämen repolarisaatioon pitkälle edennyttä syöpää sairastavilla potilailla, täytti ICH-konferenssin (International Conference on Harmonisation) antaman ohjeistuksen mukaiset negatiivisen tutkimuksen määritelmän kriteerit. Teysunon komponenttien plasman huippupitoisuuksien ja absoluuttisten QTcF:n arvojen tai lähtötasoarvojen muutosten välillä ei havaittu vastaavuussuhdetta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nykyiseen annostusohjelmaan päädyttiin faasin I tutkimuksella, jossa arvioitiin kolmea Teysuno/sisplatiini -kohorttia: 30 mg/m$^2$ ja 60 mg/m$^2$ (havaittuja annosta rajoittavia toksisuuksia olivat väsymys, ripuli ja dehydraatio); 25 mg/m$^2$ ja 60 mg/m$^2$; sekä 25 mg/m$^2$ and 75 mg/m$^2$. Vaikka viimeisessä kohortissa ei esiintynyt annosta rajoittavia toksisuuksia, sisplatiinin annosta ei nostettu yli 75 mg/m$^2$-tason.

Faasin III FLAGS-tutkimuksessa ei havaittu ilmeistä yhteyttä 5-FU:n AUC:n (Teysuno/sisplatiinihaara) ja 1. hoitosyklin aikaisen 5-FU-pitoisuuden (5-FU/sisplatiinihaara) ja kokonaiseloonjäämistä (OS) tai taudin etenemisvapaata elinaikaa (PFS) koskeviin tehokkuustuloksiin.

Faasin I tutkimuksessa arvioitiin Teysunon komponenttien ja niiden metaboliittien farmakokinetiikkaa syöpäpotilailla, joilla oli heikentynyt munuaisten toiminta verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin potilaisiin. Tässä tutkimuksessa antituumorivaikutusta mitattiin parhaan kokonaishoitovasteen mukaan. Valtaosalla (70,4 %) potilaista parhaana hoitovasteena oli ’stabiili sairaus’ (perustuen tutkijan RECIS-kriteerien avulla suorittamaan arvioon) ja 29,6 % potilaista parhaana kokonaishoitovasteena ’progressiivinen sairaus’. Ensimmäisen hoitosyklin aikana ei havaittu annosta rajoittavia toksisuuksia.

Pitkälle edennyt mahasyöpä

Monikansallisesta (Aasiaa lukuun ottamatta), satunnaistetusta, kontrolloidusta, avoimesta faasin III kliinisestä monikeskustutkimuksesta (FLAGS-tutkimus) saadut tiedot tukevat Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmän käyttöä pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden hoidossa. Tässä tutkimuksessa 521 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa Teysunolla (25 mg/m$^2$ suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 21 päivän ajan, jonka jälkeen pidetään 7 päivän tauko) ja sisplatiinilla (75 mg/m$^2$ laskimoinfuusiona neljän viikon välein); 508 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa 5-FU:lla (1000 mg/m$^2$/vrk jatkuvana laskimoinfuusiona päivästä 1 päivään 5, toistettuna 4 viikon välein) ja sisplatiinilla (100 mg/m$^2$ laskimoinfuusiona päivänä 1, toistettuna 4 viikon välein). Potilaiden ominaisuudet on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10: Demografiset tiedot ja FLAGS-tutkimuksen potilaiden ominaisuudet lähtötasolla

| | **Teysuno + sisplatiini 75 mg/m$^2$ (n=521)** | **5-FU + sisplatiini 100 mg/m$^2$ (n=508)** |
|---|---|---|
| Sukupuoli, n (%) | | |
| Miehet | 382 (73) | 347 (68) |
| Naiset | 139 (27) | 161 (32) |
| Ikä, vuosissa | | |
| Mediaani (vaihteluväli) | 59 (18–83) | 60 (20–85) |
| ≥65, n (%) | 160 (31) | 164 (32) |
| Rotu, n (%) | | |
| Valkoinen | 447 (86) | 438 (86) |
| Musta tai amerikanafrikkalainen | 5 (1,0) | 7 (1,4) |
| Aasialainen | 4 (0,8) | 4 (0,8) |
| Amerikan intiaani tai syntyperäinen alaskalainen | 4 (0,8) | 6 (1,2) |
| Muu | 61 (12) | 53 (10) |
| ECOG Suorituskykystatus, n (%) | | |
| 0 | 226 (43) | 200 (39) |
| 1 | 295 (57) | 308 (61) |
| Primaarileesion sijainti, n (%) | | |
| Maha | 438 (84) | 417 (82) |
| Gastroesofageaalinen junktio | 82 (16) | 88 (17) |
| Molemmat | 1 (0,2) | 3 (0,6) |
| Metastaattinen sairaus, n (%) | 497 (95) | 488 (96) |
| ≥2 metastaattista aluetta | 340 (65) | 327 (64) |

Ensisijaisen päätetapahtuman, kokonaiseloonjäämisen, suhteen Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmä oli yhtä tehokas (ei-inferiorinen) kuin 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmä (ks. taulukko 11). Primaarianalyysissa kokonaiseloonjäämisen keskimääräinen seuranta täydellisessä analyysisarjassa oli 18,3 kuukautta.

Taulukko 11: Kokonaiseloonjääminen ja etenemisvapaa elinaika FLAGS-tutkimuksessa

| | **Teysuno + sisplatiini** | | **5-FU + sisplatiini** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Päätetapahtuma Populaatio** | **N** | **Mediaani [95 % CI], kuukautta** | **N** | **Mediaani [95 % CI], kuukautta** | **Riskisuhde [95 % CI]** |
| **Kokonaiseloonjääminen** | | | | | |
| Hoitoaie | 527 | 8,5 [7,9, 9,3] | 526 | 7,9 [7,2, 8,5] | 0,94 [0,82, 1,07] |
| Täydellinen analyysisarja | 521 | 8,6 [7,9, 9,5] | 508 | 7,9 [7,2, 8,5] | 0,92 [0,80, 1,05] |
| **Etenemisvapaa elinaika** | | | | | |
| Täydellinen analyysisarja | 521 | 4,8 [4,0, 5,5] | 508 | 5,5 [4,4, 5,8] | 0,99 [0,86, 1,14] |

CI = luottamusväli; Täydellinen analyysisarja = kaikki satunnaistetut, hoitoa saaneet potilaat analysoidaan sijoittumisen mukaan (primaarianalyysipopulaatio)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Teysunon käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa mahalaukun adenokarsinoomassa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Metastaattinen kolorektaalisyöpä Teysunoon vaihtamisen jälkeen, kun hoidon jatkaminen muulla fluoropyrimidiinillä ei ollut mahdollista käsi-jalkaoireyhtymän tai kardiotoksisuuden vuoksi.

Eurooppalaisessa kohorttitutkimuksessa, joka käsittää 200 potilasta, jotka vaihtoivat 5-FU- tai kabesitabiinipohjaisesta hoidosta kardiotoksisuuden vuoksi ja jatkoivat Teysuno-pohjaisella hoidolla, on alaryhmä, joka koostuu metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavista potilaista (n=53). Tässä metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien alaryhmässä suurin osa (92 %) potilaista pystyi turvallisesti vaihtamaan Teysuno-hoitoon ja jatkamaan hoitoa riippumatta hoitoyhdistelmästä. Kardiotoksisuutta esiintyi edelleen 8 %:lla (kaikki asteen 1 tapauksia). Tämän vaihdon tehneistä potilaista 100 % pystyi

viemään suunnitelmien mukaisen kemoterapian loppuun. Lisäksi kokonaiselossaolon mediaani oli 26 kuukautta (95 % CI, 22-31), ja elossaoloaste 5 vuoden kuluttua oli 12 %.

Retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, joka pohjautui hollantilaisen kolorektaalisyöpä-potilaiden rekisterin (PLCRC) tietoihin ja käsitti 47 metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta, jotka vaihtoivat S-1-hoitoon kabesitabiinin aiheuttaman käsi-jalkaoireyhtymän (N=36) tai kardiotoksisuuden (n=10) vuoksi, mediaaniaika kabesitabiinihoidon aloittamisesta sairauden ensimmäiseen dokumentoituun etenemiseen S-1-hoidon aloittamisen jälkeen oli 414 päivää (luottamusväli 95 %, 332–568 päivää).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Teysunon ja sisplatiinin yhdistelmän kerta-annoksen ja toistetun annostelun farmakokinetiikkaa (PK) on arvioitu kolmessa tutkimuksessa. Lisäksi on suoritettu 18 PK-tutkimusta, joissa asiaankuuluvaa annostusohjelmaa käytettiin monoterapiana. Kaikki tutkimukset tehtiin syöpää sairastavilla potilailla.

Imeytyminen

Ihmiselle annetun Teysunon 50 mg kerta-annoksen (tegafuuripitoisuutena ilmaistuna) jälkeen (noin 30 mg/m2, perustuen tyypillisen potilaan kehon pinta-alaan,1,56-2,10 m2; n=14), Teysunon sisältämän tegafuurin keskimääräinen Tmax oli 0,5 tuntia, gimerasiilin 1,0 tuntia ja oterasiilin 2,0 tuntia, ja tegafuurin keskimääräinen ± standardipoikkeama (SD) AUC0-inf ja Cmax olivat 14595 ± 4340 ng.hr/ml ja 1762 ± 279 ng/ml, gimerasiilin 1884 ± 640 ng.hr/ml ja 452 ± 102 ng/ml, ja oterasiilin 556 ± 281 ng.hr/ml ja 112 ± 52 ng/ml. 5-FU:n keskimääräinen Tmax oli 2,0 tuntia ja sen keskimääräinen AUC0-inf ja Cmax olivat 842 ± 252 ng.hr/ml ja 174 ± 58 ng/ml. Tegafuuri-, gimerasiili- ja oterasiilipitoisuuksia oli kvantifioitavissa 10 tunnin ajan annostuksen jälkeen. 30 mg/m2 annosten antamisen jälkeen tegafuurin, gimerasiilin ja oterasiilin pitoisuuksien vakaa tila saavutetaan viimeistään päivänä 8.

Toistetun annostelun jälkeen (30 mg/m$^2$ tegafuuripitoisuutena ilmaistuna, kaksi kertaa vuorokaudessa 14 päivän ajan; n=10), tegafuurin keskimääräinen $T_{max}$ oli 0,8, gimerasiilin 1,0, ja oterasiilin 2,0 tuntia, ja tegafuurin keskimääräinen ± SD $AUC_{(0\text{-}12h)}$ ja $C_{max}$ olivat vastaavasti 19967 ± 6027 ng.hr/ml ja 2970 ± 852 ng/ml, gimerasiilin 1483 ± 527 ng.hr/ml ja 305 ± 116 ng/ml, ja oterasiilin 692 ± 529 ng.hr/ml ja 122 ± 82 ng/ml. 5-FU:n keskimääräinen $T_{max}$ oli 2,0 tuntia ja sen keskimääräinen $AUC_{(0\text{-}12h)}$ 870 ± 405 ng.hr/ml ja $C_{max}$ 165 ± 62 ng/ml.

Teysunon anto ravinnon nauttimisen jälkeen johti oterasiilin $AUC_{0\text{-}inf\text{-}arvon}$ pienenemiseen noin 71 % ja gimerasiilin $AUC_{0\text{-}inf\text{-}arvon}$ pienenemiseen noin 25 % verrattuna paaston jälkeiseen tilanteeseen. Protonipumpun estäjän (PPI) samanaikainen anto vähensi ravinnon vaikutusta oterasiilin farmakokineettiseen profiiliin, mutta ei riittävästi kumotakseen ravinnon vaikutuksen täysin. 5-FU:n $AUC_{0\text{-}inf\text{-}arvo}$ pieneni noin 15 % aterian jälkeisen annon seurauksena verrattuna paaston jälkeiseen tilanteeseen. Tegafuurin altistus ei muuttunut ravinnon vaikutuksesta (osoittaen siten, ettei ravinnolla ole vaikutusta).

5-FU:n keskimääräinen $AUC_{0\text{-}inf}$ - ja $C_{max}$ -arvot olivat noin kolme kertaa korkeammat Teysunon annon jälkeen (50 mg tegafuuripitoisuutena ilmaistuna) kuin pelkän tegafuurin annon jälkeen (800 mg), kun taas 5-FU:n metaboliitin, α-fluoro-β-alaniinin (FBAL) $AUC_{0\text{-}inf}$ - ja $C_{max}$ -arvot olivat noin 15–22 kertaa alhaisemmat Teysunon kuin tegafuurin annon jälkeen.

Teysunon oterasiilikomponentti ei vaikuttanut 5-FU:n, tegafuurin, gimerasiilin, FBAL:n eikä urasiilin farmakokineettisiin profiileihin. Gimerasiilikomponentti ei vaikuttanut tegafuurin farmakokineettiseen profiiliin.

Jakautuminen

Oterasiilin proteiineihin sitoutumisen aste on 8,4 %, gimerasiilin 32,2 %, 5-FU:n 18,4 % ja tegafuurin 52,3 %. Oterasiilin, gimerasiilin ja 5-FU:n proteiineihin sitoutuminen ihmisen seerumissa ei ollut

riippuvainen pitoisuudesta vaihteluvälillä 0,1-1.0 µg/ml, eikä tegafuurin vaihteluvälillä 1,2–11,8 µg/ml.

Teysunon radioleimattujen komponenttien jakautumisesta ei ole kliinisiä tietoja. Vaikka tietoja Teysunon laskimonsisäisestä käytöstä ihmisellä ei ole saatavilla, jakautumistilavuus on karkeasti arvioitavissa ilmeisen jakautumistilavuuden ja virtsan kautta erittymisen perusteella, jolloin tegafuurin jakautumistilavuudeksi saadaan 16 l/m$^2$, gimerasiilin 17 l/m$^2$ ja oterasiilin 23 l/m$^2$.

Biotransformaatio

Tegafuurin tärkein metabolinen reitti on maksan kautta, jossa se muuttuu CYP2A6:n välityksellä 5-FU:ksi. Gimerasiili sen sijaan oli vakaa ihmismaksan homogenaatissa (S9-fraktio) 3´-fosfoadenosiini-5´-fosfosulfaatin litiumsuolan (PAPS; eräs sulfotransferaasin osatekijä) tai nikotinamidi-adeniini-dinukleotidifosfaatin (NADPH) kanssa. In vitro-tutkimuksista saatujen tulosten perusteella osa oterasiilista hajoaa ei-entsymaattisesti 5-atsaurasiiliksi (5-AZU) mahanesteiden vaikutuksesta, minkä jälkeen se muuttuu syanuurihapoksi (CA) ruoansulatuskanavassa. 5-AZU ja CA eivät estä OPRT-entsyymien aktiivisuutta. Vain pieni määrä oterasiilia metaboloituu maksassa sen vähäisen läpäisevyyden vuoksi.

*In vitro*-kokeet, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja, osoittivat, ettei tegafuurilla, gimerasiililla eikä oterasiililla ollut merkittäviä testattujen sytokromi-P450-isoformien (CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4) entsyymiaktiivisuutta estäviä vaikutuksia.

I*n vitro*-kokeet, joissa käytettiin ihmisen maksasolujen primaariviljelyjä, osoittivat, että tegafuurilla (0,7-70 µM), gimerasiililla (0,2-25 µM) ja oterasiililla (0,04-4 µM) oli vähäinen tai olematon indusoiva vaikutus CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4/5:n metaboliseen toimintaan.

Kun urasiilin plasmapitoisuuksia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa DPD-entsyymin aktiivisuuden arviointiin, urasiilin plasmapitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä muutoksia tegafuurin 800 mg kerta-annoksen jälkeen, kun taas urasiilin plasmapitoisuudet lisääntyivät merkittävästi Teysunon 50 mg kerta-annoksen jälkeen (osoittaen gimerasiilin DPD-entsyymiä estävää vaikutusta). Kun ihmiselle oli annettu Teysunoa sekä kerta-annoksena (50 mg) että toistettuina annoksina (30 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa), urasiilin DPD-entsyymiä estävää vaikutusta osoittavat huippupitoisuudet havaittiin noin 4 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Samanlainen estovaikutus havaittiin sekä kerta-annoksen että toistetun annostelun jälkeen. Urasiilin plasmapitoisuudet palautuivat lähtötasolle noin 48 tuntia annon jälkeen, mikä osoittaa gimerasiilin DPD-entsyymiä estävän vaikutuksen olevan palautuva.

Eliminaatio

Ihmisellä Teysunon (joka sisältää tegafuuria, 5-FU:n aihiolääkettä) annon jälkeen havaittu 5-FU:n eliminaation ilmeinen terminaalinen puoliintumisaika ($T_{1/2}$) oli pitempi (noin 1,6–1,9 tuntia) kuin aikaisemmin raportoitu 5-FU:n puoliintumisaika laskimonsisäisen annon jälkeen (15–20 minuuttia). Teysunon kerta-annon jälkeiset $T_{1/2}$-arvot vaihtelivat 6,7 ja 11,3 tunnin välillä (tegafuuri), 3,1 ja 4,1 tunnin välillä (gimerasiili) ja 1,8 ja 9,5 tunnin välillä (oterasiili).

Teysunon kerta-annon jälkeen noin 3,8 % -4,2 % tegafuurista, 65 % -72 % gimerasiilista ja 3,5 %-3,9 % oterasiilista erittyi muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit: 9,5 % -9,7 % annetusta tegafuurista erittyi virtsaan 5-FU:na ja noin 70 % -77 % FBAL:na, mikä vastaa noin 83 % - 91 %:a annetusta Teysuno-annoksesta (tegafuuri + 5-FU + FBAL yhteensä). Gimerasiililla ei ollut vaikutusta tegafuurin, FBAL:n ja 5-FU:n munuaispuhdistumaan Teysunon annon jälkeen, verrattuna niiden puhdistumaan pelkän tegafuurin annon jälkeen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Japanilaisessa faasin I tutkimuksessa, jossa käytettiin viittä annosryhmää ja annosväliä 25–200 mg/m$^2$ kehon pinta-alaa, altistus tegafuurille, gimerasiilille ja oterasiilille lisääntyi suhteessa annokseen. Altistus 5-FU:lle lisääntyi kuitenkin enemmän kuin suhteessa tegafuuriannoksen suurenemiseen.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Teysunon komponenttien ja metaboliittien farmakokineettisessä populaatioanalyysissä arvioitiin erilaisten tekijöiden, kuten sukupuolen, iän, ravinnon, etnisyyden (kaukasialainen vs aasialainen), munuaisten ja maksan toiminnan vaikutusta 315 potilaalla. Kreatiniinipuhdistuman heijastama munuaisten toiminta oli tärkein gimerasiilialtistukseen ja 5-FU-altistukseen vaikuttava tekijä. Munuaistoiminnan heikentyessä 5-FU:n vakaan tilan altistus lisääntyi. Tämä analyysi osoitti myös, että Teysunon farmakokinetiikassa iän myötä tapahtuvat muutokset liittyivät kreatiniinipuhdistuman perusteella määritettyihin munuaisten toiminnan muutoksiin (ks. kohta 5.2).

*Heikentynyt munuaisten toiminta*

Faasin I monoterapiatutkimuksessa selvitettiin Teysunon komponenttien ja metaboliittien farmakokinetiikkaa potilailla, joilla oli normaali tai heikentynyt munuaisten toiminta. Siinä todettiin, että potilailla, joiden munuaisten toiminta oli lievästi heikentynyt (CrCl 51-80 ml/min) ja jotka saivat samaa 30 mg/m$^2$ -annosta monoterapiana kaksi kertaa vuorokaudessa (suurin monoterapiassa siedetty annos) kuin normaalin munuaistoiminnan omaavat potilaat (CrCl >80 ml/min), 5-FU:n keskimääräinen $AUC_{0\text{-}inf}$-arvo kohosi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli kohtalaisesti heikentynyt (CrCl 30-50 ml/min) ja jotka saivat pienennettyä annosta 20 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa, 5-FU:n keskimääräinen $AUC_{0\text{-}inf}$-arvo ei kohonnut merkittävästi verrattuna normaaliryhmän potilaisiin. Tässä tutkimuksessa todettu 5-FU-altistuksen lisääntyminen potilailla, joiden munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt sekä farmakokineettisessä populaatioanalyysissä tehdyn simulaation tulokset viittaavat siihen, että Teysunon annostuksella 25 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa potilaille, joiden munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt, saavutettaisiin samanlaisia 5-FU:n plasmapitoisuuksia kuin normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla, jotka saavat 30 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa monoterapiana ja potilailla, joiden munuaisten toiminta on kohtalaisesti heikentynyt ja jotka saavat 20 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kun Teysunoa annettiin pienennetyllä annoksella 20 mg/m$^2$ kerran vuorokaudessa vakavasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden ryhmässä (CrCl <30 ml/min), 5-FU:n kerta-annoksen jälkeen havaitut $AUC_{0\text{-}inf}$ -arvot ja toistettujen annosten jälkeen havaitut $AUC_{0\text{-}\tau}$ -arvot olivat noin kaksinkertaiset vakavasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden ryhmässä verrattuna vastaaviin arvoihin normaalin munuaistoiminnan omaavien potilaiden ryhmässä, jotka saivat 30 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa. Näiden ryhmien päivittäisten 5-FU-altistusarvojen voitaisiin siis odottaa olevan vertailukelpoisia, koska päivittäinen altistus vakavasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden ryhmässä perustuu Teysunon antoon kerran vuorokaudessa, kun taas päivittäinen 5-FU-altistus normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla perustuu Teysunon antoon kaksi kertaa vuorokaudessa. On kuitenkin huomattava, että 5-FU-altistus saattaa olla vaihtelevaa ja olla odotettua suurempi potilailla, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt, johtuen munuaistoiminnan vaihteluista näillä potilailla.

*Heikentynyt maksan toiminta*

Potilailla, joiden maksan toiminta oli lievästi, kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt, 5-FU:n, tegafuurin, gimerasiilin ja oterasiilin AUC-arvot eivät eronneet merkittävästi normaalin maksan toiminnan omaavien potilaiden AUC-arvoista, kun Teysunoa oli annettu 30 mg/m$^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa joko kerta-annoksena tai toistettuina annoksina. Kerta-annoksen jälkeen vakavasti heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivien potilaiden ryhmässä havaittiin 5-FU:n ja gimerasiilin

$C_{max}$-arvojen lasku, joka oli tilastollisesti merkitsevä normaaliryhmään verrattuna. Tätä eroa ei kuitenkaan havaittu toistetun annostelun jälkeen.

*Etniset erot*

Faasin I tutkimuksessa selvitettiin Teysunon monoterapian farmakokinetiikkaa aasialaisilla (kiinalaisilla/malaijilaisilla) ja kaukasialaisilla (amerikkalaisilla) potilailla. Aasialaisten potilaiden alhaisemman CYP2A6-aktiviteetin mukaisesti, tegafuurin $AUC_{0-12}$-arvo oli korkeampi ja sen $T_{1/2}$ pitempi aasialaisessa ryhmässä kaukasialaiseen ryhmään verrattuna. Molemmissa ryhmissä oli vastaavat gimerasiilin ja urasiilin $AUC_{0-12-arvot}$, mikä osoittaa DPD-entsyymin eston olevan samaa tasoa aasialaisessa ja kaukasialaisessa ryhmässä. 5-FU-altistuksessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Oterasiilin $AUC_{0-12}$ -arvot aasialaisessa ryhmässä olivat noin puolet kaukasialaisen ryhmän $AUC_{0-12-arvoista}$, mutta suuren yksilöllisen vaihtelevuuden vuoksi tämä ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä.

Japanilaisilla potilailla tehdyt tutkimukset viittaavat CYP2A6*4:n monimuotoisuuden vaikuttavan Teysunon farmakokinetiikkaan. Vaikka CYP2A6:n eri muodot liittyvätkin tegafuurin farmakokineettiseen vaihtelevuuteen, keskeinen määräävä tekijä 5-FU:n farmakokineettisessä vaihtelevuudessa on gimerasiilin AUC, johon vaikuttaa munuaisten toiminta. Faasin III (FLAGS-) tutkimuksessa tegafuurin AUC-arvo oli huomattavasti korkeampi potilailla, joilla oli CYP2A6*4-alleeli, mutta 5-FU:n AUC:n ja haittavaikutusten ilmaantuvuuden välillä ei todettu merkittävää eroa. Aasialaisen ja kaukasialaisen populaation väliset CYP2A6:n monimuotoisuuden erot eivät näytä olevan keskeinen määräävä tekijä populaatioiden välisissä MTD-eroissa. Saatavilla olevat rajalliset tiedot CYP2A6*4/*4-genotyypistä Teysuno-hoitoa saaneilla japanilaisilla potilailla viittaavat siihen, että 5-FU:n pitoisuudet tässä alaryhmässä ovat merkittävästi pienempiä. Tätä alaryhmää koskevia annossuosituksia ei voida antaa. Tämä CYP2A6*4-alleeli on melko harvinainen kaukasialaisessa populaatiossa.

*Pediatriset potilaat*

Teysunon käyttöä koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty pediatrisilla potilailla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla, koirilla ja apinoilla tehdyissä toistetun annostelun toksisuustutkimuksissa ilmeni muutoksia, jotka liittyvät tyypillisesti syöpälääkkeen aiheuttamiin sytotoksisiin vaikutuksiin nopeasti jakautuvissa soluryhmissä. Tällaisia muutoksia olivat anemia, immuuni- ja ruoansulatusjärjestelmän heikentyminen, spermatogeneesin häiriintyminen ja sukupuolielinten atrofia kummallakin sukupuolella.

Teysuno-hoito aiheutti erilaisia ihoreaktioita rotalla (polkuanturan ja hännän keratoosi) ja koiralla (rupia ja eroosioita ihossa). Lisäksi havaittiin ihon ja silmien hyperpigmentaatiota sekä sarveiskalvon sameutta koirilla ja kaihia rotilla toistetun annostelun jälkeen. Nämä muutokset olivat palautuvia.

Teysuno ei näytä vaikuttavan koiras- eikä naarasrottien fertiliteettiin; sen sijaan annostelu milloin tahansa hedelmöityksen jälkeen johti lukuisiin ulkonaisiin, sisäelimiin ja luustoon liittyviin sikiön epämuodostumiin rotalla ja kanilla. Siksi on olemassa suuri kehitystoksisuuden vaara kliinisillä annoksilla, pääasiassa tegafuurin (5-FU) ja vähäisemmässä määrin oterasiilin vaikutuksesta.

Teysuno ei ollut karsinogeeninen rotalla eikä hiirellä. Teysunon ei todettu olevan mutageeninen Amesin testissä *in vitro*. Teysuno oli klastogeeninen *in vitro* kiinalaisen hamsterin keuhkosoluja käytettäessä ja heikosti klastogeeninen hiiren luuytimessä *in vivo*.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori
Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Natriumlauryylisulfaatti
Talkki

Painoväri
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E 132)
Karnaubavaha
Valkaistu sellakka
Glyseryylimono-oleaatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

5 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PCTFE/PVC/Al läpinäkymättömät läpipainopakkaukset, joissa kussakin on 14 kapselia. Pakkaus sisältää joko 42 kapselia tai 84 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kädet on pestävä kapselien käsittelyn jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14. maaliskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2015

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta http://www.ema.europa.eu/.

# LIITE II

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

.

Nordic Pharma B.V
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Alankomaat

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/E 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

# LIITE III

# MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

# A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kapseli, kova
tegafuuri/gimerasiili/oterasiili

## 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 15 mg tegafuuria. 4,35 mg gimerasiilia ja 11,8 mg oterasiilia (suolana)

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, kova

42 kapselia
84 kapselia
126 kapselia

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

## 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

## 10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

## 13. ERÄNUMERO

Lot

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kapseli
tegafuuri/gimerasiili/oterasiili

## 2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Nordic Group B.V.

## 3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

## 4. ERÄNUMERO

Lot

## 5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kapseli, kova
tegafuuri/gimerasiili/oterasiili

## 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 20 mg tegafuuria. 5,8 mg gimerasiilia ja 15,8 mg oterasiilia (suolana)

## 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

## 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, kova

42 kapselia
84 kapselia

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

## 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

## 10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

## 13. ERÄNUMERO

Lot

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kapseli
tegafuuri/gimerasiili/oterasiili

## 2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Nordic Group B.V.

## 3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

## 4. ERÄNUMERO

Lot

## 5. MUUTA

**B. PAKKAUSSELOSTE**

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kapseli, kova**
tegafuuri/gimerasiili/oterasiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**:


1. Mitä Teysuno on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Teysuno-valmistetta
3. Miten Teysuno-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Teysuno-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa


## 1. Mitä Teysuno on ja mihin sitä käytetään

Teysuno sisältää vaikuttavia aineita tegafuuria, gimerasiilia ja oterasiilia.

Teysuno kuuluu ”antineoplastisiksi aineiksi” kutsuttujen fluoropyrimidiinien lääkeryhmään. Nämä lääkeaineet pysäyttävät syöpäsolujen kasvun.

Lääkäri määrää Teysunoa
- aikuisille pitkälle edenneen mahasyövän hoitoon, ja sitä käytetään yhdistelmähoitona toisen syöpälääkkeen, sisplatiinin, kanssa.
- paksusuolen ja peräsuolen syövän hoitoon tapauksissa, joissa syöpä on levinnyt (muodostanut etäpesäkkeitä) eikä hoitoa voi jatkaa toisella fluoropyrimidiinillä (syöpälääkkeellä, joka kuuluu samaan lääkeryhmään Teysunon kanssa), koska muut vastaavat lääkkeet aiheuttavat haittavaikutuksena käsien ja jalkojen iho-oireita (käsi-jalkaoireyhtymä) tai sydämen toimintahäiriöitä. Tällöin Teysuno-valmistetta käytetään joko yksinään tai muiden syöpälääkkeiden kanssa.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Teysuno-valmistetta

**Älä ota Teysuno-valmistetta**
- jos olet allerginen tegafuurille, gimerasiilille, oterasiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos otat muita fluoropyrimidiini-syöpälääkkeitä, kuten fluorourasiilia ja kapesitabiinia, tai jos fluoropyrimidiinit ovat aikaisemmin aiheuttaneet sinulle vaikeita tai odottamattomia reaktioita
- jos tiedät, että sinulla ei ole lainkaan dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyyminaktiivisuutta (täydellinen DPD-puutos)
- jos olet raskaana tai imetät
- jos sinulla on vaikeita verisairauksia
- jos sinulla on dialyysiä vaativa munuaissairaus
- jos sinua hoidetaan tai on hoidettu viimeisten neljän viikon aikana brivudiinilla osana *herpes zoster* -hoitoa (vesirokko tai vyöruusu).

**Varoitukset ja varotoimet**
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Teysuno-valmistetta

- jos sinulla on verisairauksia
- jos sinulla on munuaissairaus
- jos sinulla on maha- ja/tai vatsavaivoja, kuten kivut, ripuli, oksentelu ja nestehukka
- jos sinulla on silmäsairauksia, kuten ”kuivasilmäisyys” tai lisääntynyt kyynelvuoto
- jos sinulla on parhaillaan tai on aiemmin ollut hepatiitti B -viruksen aiheuttama maksatulehdus, koska lääkäri voi haluta seurata tilaasi tarkemmin
- jos tiedät, että sinulla on osittainen dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymiaktiivisuuden puutos
- jos jollain sukulaisellasi on osittainen tai täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymiaktiivisuuden puutos

**DPD-puutos**: DPD-puutos on geneettinen tila, johon ei yleensä liity terveysongelmia, ellet saa tiettyjä lääkkeitä. Jos sinulla on DPD-puutos ja otat Teysuno-valmistetta, riskisi saada vaikeita haittavaikutuksia lisääntyy (lueteltu kohdassa 4 Mahdolliset haittavaikutukset). On suositeltavaa, että ennen hoidon aloittamista testataan, onko sinulla DPD-puutos. Jos sinulla ei ole lainkaan kyseistä entsyymiaktiivisuutta, et saa ottaa Teysuno-valmistetta. Jos entsyymiaktiivisuus on vähentynyt (osittainen puutos), lääkärisi saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen. Jos saat DPD-puutostestissä negatiivisen tuloksen, vaikeita ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia saattaa silti esiintyä.

**Lapset ja nuoret**
Teysunoa ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille.

**Muut lääkevalmisteet ja Teysuno**
Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

**Et saa käyttää brivudiinia (vyöruusun tai vesirokon hoitoon tarkoitettu virusläälke) samanaikaisesti Teysuno-hoidon kanssa (mukaan lukien hoitotauon aikana, jolloin et ota Teysuno-kapseleita).**
**Jos olet ottanut brivudiinia sinun pitää odottaa vähintään 4 viikkoa brivudiinihoidon jälkeen ennen kuin aloitat Teysunon ottamisen. Katso myös kohta “Älä ota Teysunoa”.**

Lisäksi ole erityisen varovainen, jos otat jo(i)takin seuraavista lääkkeistä:

- muut fluoropyrimidiini-pohjaiset lääkkeet, kuten flusytosiini (sienilääke). Teysunoa ei voida käyttää muiden suun kautta otettavien fluoropyrimidiinilääkkeiden sijasta.
- Teysunoa aktivoivan CYP2A6-entsyymin estäjät, kuten tranyylisypromiini ja metoksaleeni
- foliinihappo (käytetään usein kemoterapiassa metotreksaatin kanssa)
- verenohennuslääkkeet: kumariiniantikoagulantit, kuten varfariini
- kouristuskohtausten tai vapinan hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten fenytoiini
- kihdin hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten allopurinoli

**Teysuno ruuan ja juoman kanssa**
Teysuno otetaan vähintään tuntia ennen ruokailua tai tunti ruokailun jälkeen.

**Raskaus ja imetys**
Ennen Teysuno-hoidon aloittamista sinun on kerrottava lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. Älä ota Teysunoa, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.
Miesten on käytettävä ehkäisyä Teysuno-hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon jälkeen.
Naisten on käytettävä ehkäisyä Teysuno-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.
Jos tulet raskaaksi tänä aikana, sinun on kerrottava siitä lääkärille.
Älä imetä, jos otat Teysunoa.
Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**
Ole varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita, sillä Teysuno voi aiheuttaa väsymystä, pahoinvointia tai näön hämärtymistä. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.

**Teysuno sisältää**
**laktoosia**, joka on eräänlainen sokeri. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteys lääkäriin ennen tämän lääkkeen ottamista.

## 3. Miten Teysuno-valmistetta otetaan

Ota Teysunoa juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka suuren annoksen tarvitset ja milloin ja miten pitkään sinun on lääkettä käytettävä. Lääkäri määrittää annoksen painosi ja pituutesi perusteella, ja saattaa pienentää annosta, jos lääke aiheuttaa liian vakavia haittavaikutuksia.

Teysuno-kapselit niellään veden kera vähintään tuntia ennen ruokailua tai tunti ruokailun jälkeen. Teysunoa on otettava kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja illalla).

Mahasyövän hoitoon:
Teysuno-kapseleita otetaan tavallisesti 21 päivän ajan, jonka jälkeen pidetään 7 päivän tauko (jolloin ei oteta lainkaan kapseleita). Tämä 28 päivän jakso on yksi hoitosykli. Hoitosyklejä toistetaan.

Teysuno annetaan yhdistelmähoitona toisen syöpälääkkeen, sisplatiinin, kanssa. Sisplatiini lopetetaan 6 hoitosyklin jälkeen. Teysuno-hoitoa voidaan jatkaa sisplatiinin lopettamisen jälkeen.

Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon:
Teysuno-kapseleita otetaan tavallisesti 14 päivän ajan, minkä jälkeen pidetään 7 päivän tauko (jolloin ei oteta lainkaan kapseleita). Tämä 21 päivän jakso on yksi hoitosykli. Hoitosyklejä toistetaan.

Teysuno-valmisteen kanssa voidaan käyttää muita syöpälääkkeitä (sisplatiinia, oksaliplatiinia, irinotekaania tai bevakitsumabia). Lääkitys määräytyy syöpähoitosi mukaisesti.

**Jos otat enemmän Teysuno-valmistetta kuin sinun pitäisi**
Jos otat enemmän Teysuno-kapseleita kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

**Jos unohdat ottaa Teysuno-valmistetta**
Älä ota väliin jäänyttä annosta lainkaan äläkä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Noudata normaalia annostusaikataulua ja tarkista asia lääkäriltä.

**Jos lopetat Teysuno-valmisteen oton**
Teysuno-hoidon lopettamisesta ei aiheudu haittavaikutuksia. Jos käytät verenohennuslääkkeitä tai antikonvulsantteja (kouristuksia estäviä lääkkeitä), lääkärisi saattaa joutua muuttamaan näiden lääkkeiden annostusta Teysuno-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Teysuno-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka potilaiden on helppo itse tunnistaa jotkut oireet haittavaikutuksiksi, eräiden muiden oireiden tunnistamiseksi tarvitaan verikoe. Lääkäri keskustelee kanssasi tästä ja selittää sinulle hoitoon mahdollisesti liittyvät riskit ja hyödyt.

**Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä):**

- **Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus**
  - Jos sinulla on ripulia useammin kuin 4 kertaa päivässä tai keskellä yötä, tai jos sinulla on ripulin lisäksi kipeä suu, **lopeta Teysunon ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin.**
  - Jos sinulla on ripuli, vältä runsaskuituisia, rasvaisia ja mausteisia ruokia.
  - Juo runsaasti nestettä aterioiden välillä menetetyn nesteen korvaamiseksi ja elimistön kuivumisen (dehydraation), veren tilavuuden vähentymisen ja veren suolojen ja kemikaalien epätasapainon ehkäisemiseksi
  - Jos voit pahoin ja oksennat lääkeannoksen, muista kertoa siitä lääkärille. Älä korvaa oksennettua annosta.
  - Jos oksennat useammin kuin kaksi kertaa 24 tunnin aikana, lopeta Teysunon ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin.
  - Pahoinvointiin ja oksenteluun auttaa
    - jos asetut makuulle ja hengität syvään
    - jos vältät kireitä vaatteita
- **Alhainen veren punasolujen määrä**, josta on seurauksena anemia:
  - Oireita saattavat olla: kylmät kädet ja jalat, kalpeus, pyörrytys, väsymys, hengästyminen.
  - Jos sinulla esiintyy jokin yllä mainituista oireista, koeta välttää liiallista työntekoa ja pidä huoli siitä, että saat tarpeeksi unta ja lepoa.
- **Alhainen veren valkosolujen määrä**, josta on seurauksena lisääntynyt riski saada vaikeita paikallisia (esim. suu-, keuhko-, virtsa-) tai veren infektioita:
  - Oireita saattavat olla: kuume, vilunväristykset, yskä, kipeä kurkku.
  - Jos kehosi lämpötila on 38,5 °C tai korkeampi, **lopeta Teysunon ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin.**
  - Vältä infektioita pysymällä poissa väentungoksista, kurlaa kurkkusi kotiin tultuasi ja pese kädet ennen ruokailua ja ruokailun jälkeen sekä WC:ssä käynnin jälkeen.
- **Alhainen verihiutalemäärä**, josta on seurauksena lisääntynyt verenvuotojen mahdollisuus:
  - Jos sinulla on verenvuotoa ihosta, suusta (hampaiden harjaamisesta johtuen), nenästä, hengityselimistä, mahasta, suolesta jne., **lopeta Teysunon ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin.**
  - Verenvuotojen ehkäisemiseksi, vältä raskasta työtä ja rasittavaa urheilua vammojen ja mustelmien syntymisen estämiseksi. Käytä väljiä vaatteita suojataksesi ihoa. Harjaa hampaitasi ja niistä nenääsi varovasti.
- **Ruokahaluttomuus (syömättömyys)** saattaa johtaa painon menetykseen ja elimistön kuivumiseen (dehydraatio)
  - Elimistösi saattaa kuivua, jollet syö ja/tai juo riittävästi vettä.
  - Dehydraation oireita ovat mm. kuiva suu, heikkous, kuiva iho, heitehuimaus ja lihaskrampit.
  - Koeta syödä pieniä aterioita usein. Vältä rasvaisia ja voimakkaasti tuoksuvia ruokia. Vaikka et tuntisikaan itseäsi nälkäiseksi, syö silti jatkuvasti niin paljon kuin pystyt hyvän ravitsemuksen ylläpitämiseksi.
  - Jos tunnet itsesi väsyneeksi ja sinulla on ruokahaluttomuuden lisäksi kuumetta, ota heti yhteys lääkäriin.
- **Hermohäiriö:** Sinulla saattaa ilmetä puutumista, pistelyä, kipua, epänormaaleja tuntemuksia, lihasheikkoutta, vapinaa tai liikkumisvaikeuksia.
- **Heikkous ja väsymys**, jotka saattavat olla muiden lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia.

**Muita yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä 1-10 käyttäjällä 100:sta) ovat:**

- **Hermot:** päänsärky, heitehuimaus, unettomuus, makuhäiriöt
- **Silmät:** silmävaivat, lisääntyneestä tai vähentyneestä kyynelvuodosta johtuva epämukavuus, näköongelmat, vakava sairaus, johon kuuluu silmien rakkuloitumista, silmän "pintaihon" poiskulumista (sarveiskalvon eroosio).
- **Korvat:** kuulovaikeudet
- **Verisuonet:** korkea tai matala verenpaine, verihyytymät sääressä tai keuhkoissa
- **Keuhkot ja nenäontelot:** hengästyneisyys, yskä
- **Suolet ja suu:** kuiva suu, suun, kurkun ja ruokatorven haavaumat, nikotus, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, maha- tai suolitulehdus, mahalaukun, ohutsuolen ja paksusuolen puhkeama
- **Maksa:** silmien ja ihon keltaisuus, muutokset maksan toimintaa kuvaavissa verikokeissa.
- **Iho:** hiustenlähtö, kutina, ihottuma (tai dermatiitti, ihoreaktio), kuiva iho, reaktiot käsissä ja jaloissa (käsien ja/tai jalkojen kipu, turvotus ja punoitus), pigmentoituneet (värjäytyneet) läiskät iholla
- **Munuaiset:** virtsamäärän väheneminen, muutokset munuaisten toimintaa kuvaavissa verikokeissa, munuaisten toiminnan heikkeneminen ja munuaisten vajaatoiminta
- **Muuta**: vilunväreet, painon lasku, turvotusta määrätyillä alueilla sekä lihas- ja luukipua

**Melko harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä 1-10 käyttäjällä 1 000:sta):**

- **Psyyke:** aistiharhat (olemattomien asioiden näkeminen ja kuuleminen), persoonallisuuden muutos, kyvyttömyys pysyä paikallaan, sekavuus, hermostuneisuus, masennus, sukupuolinen toimintahäiriö
- **Hermot:** puheäänen häiriö, kyvyttömyys puhua ja ymmärtää sanoja, muistiongelmat, horjuva kävely, tasapaino-ongelmat, kehon toispuoleinen heikkous, uneliaisuus, hermotulehdus, hajuaistin vääristyminen, aivojen toimintahäiriö, pyörrytys, tajunnan menetys, aivohalvaus, kouristuskohtaukset
- **Silmät:** silmien kutina ja verekkyys, silmien allergiset reaktiot, yläluomen riippuminen
- **Korvat:** huimaus, korvien tukkoisuus, epämiellyttävä tunne korvissa
- **Sydän:** epäsäännöllinen tai nopea syke, rintakipu, liiallinen nesteen kertyminen sydämen ympärille, sydänkohtaus, sydämen vajaatoiminta
- **Verisuonet:** laskimotulehdus, kuumat aallot
- **Keuhkot ja nenäkäytävät:** vuotava nenä, puheäänen häiriö, nenän tukkoisuus, nielun punoitus, heinänuha
- **Suolet ja suu:** nesteen kertyminen vatsaan, gastroesofageaalinen refluksitauti, lisääntynyt syljen eritys, liiallinen röyhtäily, huulitulehdus, maha-suolihäiriö, suukipu, ruokatorven lihasseinämän poikkeava supistelu, mahasuolikanavan tukos, mahahaava, vatsakalvontakainen fibroosi, helposti halkeilevat tai murtuvat hampaat, nielemisvaikeus, sylkirauhasen häiriö, peräpukamat
- **Iho:** ihon värittömyys, ihon hilseily, kehon liikakarvaisuus, kynsien kutistuminen, liiallinen hikoilu
- **Yleistä:** yleiskunnon heikkeneminen, painonnousu, injektiokohdan punoitus ja turvotus, syöpään liittyvä kipu ja verenvuoto, useiden elinten vajaatoiminta
- **Verikokeiden muutokset:** kohonnut verensokeri, kohonneet veren rasva-arvot, veren hyytymisajan muutokset, verisolumäärän lisääntyminen, alhaiset tai korkeat proteiiniarvot
- **Muuta:** lisääntynyt virtsaamistiheys, verivirtsaisuus, niskakipu, selkäkipu, rintakipu, lihaskireys tai lihaskrampit, nivelten turvotus, raajavaivat, lihasheikkous, niveltulehdus ja nivelkipu

**Harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä 1-10 käyttäjällä 10 000:sta) ja hyvin harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä harvemmalla kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)**

- akuutti maksan vajaatoiminta
- haimatulehdus
- lihasten hajoaminen
- hajuaistin menetys
- aurinkoyliherkkyys

- laaja-alaiset verihyytymät ja verenvuodot
- aivojen valkeaan aineeseen vaikuttava sairaus
- vakava sairaus, johon liittyy ihon ja sukupuolielinten rakkulointi
- hepatiitti B -virusinfektion uusiutuminen (uudelleen aktivoituminen), jos sinulla on aiemmin ollut B-hepatiitti (erään tyyppinen maksatulehdus).

Jos koet joitakin näistä haittavaikutuksista tai jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille.

**Jos kokemasi haittavaikutus on vakava, lopeta Teysunon ottaminen ja kerro siitä heti lääkärille.**

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Teysuno-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**Mitä Teysuno sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat tegafuuri, gimerasiili ja oterasiili.
  Jokainen kova kapseli sisältää 15 mg tegafuuria, 4,35 mg gimerasiilia ja -11,8 mg oterasiilia (monokaliumina).
- Muut aineet ovat:

  Kapselin sisältö: laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti
  Kapselin kuori: liivate, punainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E171), natriumlauryylisulfaatti, talkki
  Painoväri: punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132), karnaubavaha, valkaistu sellakka, glyseryylimono-oleaatti

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Kova kapseli, jossa on valkoinen alaosa ja läpikuultamaton ruskea kansiosa, johon on harmaalla painettu ”TC448”. Kapselit on pakattu läpipainolevyihin, joissa kussakin on 14 kapselia.

Jokainen pakkaus sisältää joko 42 kapselia, 84 kapselia tai 126 kapselia.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

**Myyntiluvan haltija**
Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Alankomaat

**Valmistaja**
Nordic Pharma
B.V Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Alankomaat

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Hrvatska**
Nordic Pharma (France)

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

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

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

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

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

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

Tel.: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta http://www.ema.europa.eu/.

**PAKKAUSSELOSTE**

**Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kapseli, kova**
tegafuuri/gimerasiili/oterasiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa esitetään**:


1. Mitä Teysuno on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Teysuno-valmistetta
3. Miten Teysuno-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Teysuno-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa


## 1. Mitä Teysuno on ja mihin sitä käytetään

Teysuno sisältää vaikuttavia aineita tegafuuria, gimerasiilia ja oterasiilia.

Teysuno kuuluu ”antineoplastisiksi aineiksi” kutsuttujen fluoropyrimidiinien lääkeryhmään. Nämä lääkeaineet pysäyttävät syöpäsolujen kasvun.

Lääkäri määrää Teysuno-valmistetta
- aikuisille pitkälle edenneen mahasyövän hoitoon, ja sitä käytetään yhdistelmähoitona toisen syöpälääkkeen, sisplatiinin, kanssa.
- paksusuolen ja peräsuolen syövän hoitoon tapauksissa, joissa syöpä on levinnyt (muodostanut etäpesäkkeitä) eikä hoitoa voi jatkaa toisella fluoropyrimidiinillä (syöpälääkkeellä, joka kuuluu samaan lääkeryhmään Teysunon kanssa), koska muut vastaavat lääkkeet aiheuttavat haittavaikutuksena käsien ja jalkojen iho-oireita (käsi-jalkaoireyhtymä) tai sydämen toimintahäiriöitä. Tällöin Teysuno-valmistetta käytetään joko yksinään tai muiden syöpälääkkeiden kanssa.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, nnen kuin otat Teysuno-valmistetta

**Älä ota Teysuno-valmistetta**
- jos olet allerginen tegafuurille, gimerasiilille, oterasiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos otat muita fluoropyrimidiini-syöpälääkkeitä, kuten fluorourasiilia ja kapesitabiinia, tai jos fluoropyrimidiinit ovat aikaisemmin aiheuttaneet sinulle vaikeita tai odottamattomia reaktioita
- jos tiedät, että sinulla ei ole lainkaan dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD)-entsyymin aktiivisuutta (täydellinen DPD-puutos)
- jos olet raskaana tai imetät
- jos sinulla on vaikeita verisairauksia
- jos sinulla on dialyysiä vaativa munuaissairaus
- jos sinua hoidetaan tai on hoidettu viimeisten neljän viikon aikana brivudiinilla osana *herpes zoster* -hoitoa (vesirokko tai vyöruusu).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Teysuno-valmistetta

- jos sinulla on verisairauksia
- jos sinulla on munuaissairaus
- jos sinulla on maha- ja/tai vatsavaivoja, kuten kivut, ripuli, oksentelu ja nestehukka
- jos sinulla on silmäsairauksia, kuten ”kuivasilmäisyys” tai lisääntynyt kyynelvuoto
- jos sinulla on parhaillaan tai on aiemmin ollut hepatiitti B -viruksen aiheuttama maksatulehdus, koska lääkäri voi haluta seurata tilaasi tarkemmin
- jos tiedät, että sinulla on osittainen dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD)-entsyymi aktiivisuuden puutos
- jos jollain sukulaisellasi on osittainen tai täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymiaktiivisuuden puutos.

**DPD-puutos**: DPD-puutos on geneettinen tila, johon ei yleensä liity terveysongelmia, ellet saa tiettyjä lääkkeitä. Jos sinulla on DPD-puutos ja otat Teysuno-valmistetta, riskisi saada vaikeita haittavaikutuksia lisääntyy (lueteltu kohdassa 4 Mahdolliset haittavaikutukset). On suositeltavaa, että ennen hoidon aloittamista testataan, onko sinulla DPD-puutos. Jos sinulla ei ole lainkaan kyseistä entsyymiaktiivisuutta, et saa ottaa Teysuno-valmistetta. Jos entsyymiaktiivisuus on vähentynyt (osittainen puutos), lääkärisi saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen. Jos saat DPD-puutostestissä negatiivisen tuloksen, vaikeita ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia saattaa silti esiintyä.

**Lapset ja nuoret**
Teysunoa ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille.

**Muut lääkevalmisteet ja Teysuno**
Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

**Et saa käyttää brivudiinia (vyöruusun tai vesirokon hoitoon tarkoitettu viruslääke) samanaikaisesti Teysuno-hoidon kanssa (mukaan lukien hoitotauon aikana, jolloin et ota Teysuno-kapseleita).**
**Jos olet ottanut brivudiinia sinun pitää odottaa vähintään 4 viikkoa brivudiinihoidon jälkeen ennen kuin aloitat Teysunon ottamisen. Katso myös kohta ”Älä ota Teysunoa”.**

Lisäksi ole erityisen varovainen, jos otat jo(i)takin seuraavista lääkkeistä:

- muut fluoropyrimidiini-pohjaiset lääkkeet, kuten flusytosiini (sienilääke)
- Teysunoa aktivoivan CYP2A6-entsyymin estäjät, kuten tranyylisypromiini ja metoksaleeni
- foliinihappo (käytetään usein kemoterapiassa metotreksaatin kanssa)
- verenohennuslääkkeet: kumariiniantikoagulantit, kuten varfariini
- kouristuskohtausten tai vapinan hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten fenytoiini
- kihdin hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten allopurinoli

**Teysuno ruuan ja juoman kanssa**
Teysuno otetaan vähintään tuntia ennen ruokailua tai tunti ruokailun jälkeen.

**Raskaus ja imetys**
Ennen Teysuno-hoidon aloittamista sinun on kerrottava lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. Älä ota Teysunoa, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.
Miesten on käytettävä ehkäisyä Teysuno-hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon jälkeen.
Naisten on käytettävä ehkäisyä Teysuno-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.
Jos tulet raskaaksi tänä aikana, sinun on kerrottava siitä lääkärille.
Älä imetä, jos otat Teysunoa.
Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**
Ole varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita, sillä Teysuno voi aiheuttaa väsymystä, pahoinvointia tai näön hämärtymistä. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.

**Teysuno sisältää**
**laktoosia**, joka on eräänlainen sokeri. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteys lääkäriin ennen tämän lääkkeen ottamista.

## 3. Miten Teysuno-valmistetta otetaan

Ota Teysuno-valmistetta juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka suuren annoksen tarvitset ja milloin ja miten pitkään sinun on lääkettä käytettävä. Lääkäri määrittää annoksen painosi ja pituutesi perusteella, ja saattaa pienentää annosta, jos lääke aiheuttaa liian vakavia haittavaikutuksia.

Teysuno-kapselit niellään veden kera vähintään tuntia ennen ruokailua tai tunti ruokailun jälkeen. Teysunoa on otettava kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja illalla).

Mahasyövän hoitoon:
Teysuno-kapseleita otetaan tavallisesti 21 päivän ajan, jonka jälkeen pidetään 7 päivän tauko (jolloin ei oteta lainkaan kapseleita). Tämä 28 päivän jakso on yksi hoitosykli. Hoitosyklejä toistetaan.

Teysuno annetaan yhdistelmähoitona toisen syöpälääkkeen, sisplatiinin, kanssa. Sisplatiini lopetetaan 6 hoitosyklin jälkeen. Teysuno-hoitoa voidaan jatkaa sisplatiinin lopettamisen jälkeen.

Levinneen paksusuoli- ja peräsuolisyövän hoitoon:
Teysuno-kapseleita otetaan tavallisesti 14 päivän ajan, minkä jälkeen pidetään 7 päivän tauko (jolloin ei oteta lainkaan kapseleita). Tämä 21 päivän jakso on yksi hoitosykli. Hoitosyklejä toistetaan.

Teysuno-valmisteen kanssa voidaan käyttää muita syöpälääkkeitä (sisplatiinia, oksaliplatiinia, irinotekaania tai bevakitsumabia). Lääkitys määräytyy syöpähoitosi mukaisesti.

**Jos otat enemmän Teysuno-valmistetta kuin sinun pitäisi**
Jos otat enemmän Teysuno-kapseleita kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

**Jos unohdat ottaa Teysuno-valmistetta**
Älä ota väliin jäänyttä annosta lainkaan äläkä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Noudata normaalia annostusaikataulua ja tarkista asia lääkäriltä.

**Jos lopetat Teysuno-valmisteen oton**
Teysuno-hoidon lopettamisesta ei aiheudu haittavaikutuksia. Jos käytät verenohennuslääkkeitä tai antikonvulsantteja (kouristuksia estäviä lääkkeitä), lääkärisi saattaa joutua muuttamaan näiden lääkkeiden annostusta Teysuno-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Teysunokin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka potilaiden on helppo itse tunnistaa jotkut oireet haittavaikutuksiksi, eräiden muiden oireiden tunnistamiseksi tarvitaan verikoe. Lääkäri keskustelee kanssasi tästä ja selittää sinulle hoitoon mahdollisesti liittyvät riskit ja hyödyt.

**Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä):**

- **Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus**
  - Jos sinulla on ripuli useammin kuin 4 kertaa päivässä tai keskellä yötä, tai jos sinulla on ripulin lisäksi kipeä suu, **lopeta Teysunon ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin.**
  - Jos sinulla on ripuli, vältä runsaskuituisia, rasvaisia ja mausteisia ruokia.
  - Juo runsaasti nestettä aterioiden välillä menetetyn nesteen korvaamiseksi ja elimistön kuivumisen (dehydraation), veren tilavuuden vähentymisen ja veren suolojen ja kemikaalien epätasapainon ehkäisemiseksi.
  - Jos voit pahoin ja oksennat lääkeannoksen, muista kertoa siitä lääkärille. Älä korvaa oksennettua annosta.
  - Jos oksennat useammin kuin kaksi kertaa 24 tunnin aikana, lopeta Teysunon ottaminen ja ota heti yhteys **lääkäriin.**
  - Pahoinvointiin ja oksenteluun auttaa
    - jos asetut makuulle ja hengität syvään
    - jos vältät kireitä vaatteita
- **Alhainen veren punasolujen määrä**, josta on seurauksena anemia:
  - Oireita saattavat olla: kylmät kädet ja jalat, kalpeus, pyörrytys, väsymys, hengästyminen.
  - Jos sinulla esiintyy jokin yllä mainituista oireista, koeta välttää liiallista työntekoa ja pidä huoli siitä, että saat tarpeeksi unta ja lepoa.
- **Alhainen veren valkosolujen määrä,** josta on seurauksena lisääntynyt riski saada vaikeita paikallisia (esim. suu-, keuhko-, virtsa-) tai veren infektioita:
  - Oireita saattavat olla: kuume, vilunväristykset, yskä, kipeä kurkku.
  - Jos kehosi lämpötila on 38,5 °C tai korkeampi, **lopeta Teysunon ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin.**
  - Vältä infektioita pysymällä poissa väentungoksista, kurlaa kurkkusi kotiin tultuasi ja pese kädet ennen ruokailua ja ruokailun jälkeen sekä WC:ssä käynnin jälkeen.
- **Alhainen verihiutalemäärä**, josta on seurauksena lisääntynyt verenvuotojen mahdollisuus:
  - Jos sinulla on verenvuotoa ihosta, suusta (hampaiden harjaamisesta johtuen), nenästä, hengityselimistä, mahasta, suolesta jne., **lopeta Teysunon ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin.**
  - Verenvuotojen ehkäisemiseksi, vältä raskasta työtä ja rasittavaa urheilua vammojen ja mustelmien syntymisen estämiseksi. Käytä väljiä vaatteita suojataksesi ihoa. Harjaa hampaitasi ja niistä nenääsi varovasti.
- **Ruokahaluttomuus (anoreksia)** saattaa johtaa painon menetykseen ja elimistön kuivumiseen (dehydraatio)
  - Elimistösi saattaa kuivua, jollet syö ja/tai juo riittävästi vettä.
  - Dehydraation oireita ovat mm. kuiva suu, heikkous, kuiva iho, heitehuimaus ja lihaskrampit.
  - Koeta syödä pieniä aterioita usein. Vältä rasvaisia ja voimakkaasti tuoksuvia ruokia. Vaikka et tuntisikaan itseäsi nälkäiseksi, syö silti jatkuvasti niin paljon kuin pystyt hyvän ravitsemuksen ylläpitämiseksi.
  - Jos tunnet itsesi väsyneeksi ja sinulla on ruokahaluttomuuden lisäksi kuumetta, ota heti yhteys lääkäriin.
- **Hermohäiriö**
  - Sinulla saattaa ilmetä puutumista, pistelyä, kipua, epänormaaleja tuntemuksia, lihasheikkoutta, vapinaa tai liikkumisvaikeuksia.
- **Heikkous ja väsymys,** jotka saattavat olla muiden lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia.

**Muita yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä 1-10 käyttäjällä 100:sta) ovat:**

- **Hermot:** päänsärky, heitehuimaus, unettomuus, makuhäiriöt
- **Silmät:** silmävaivat, lisääntyneestä tai vähentyneestä kyynelvuodosta johtuva epämukavuus, näköongelmat, vakava sairaus, johon kuuluu silmien rakkuloitumista, silmän "pintaihon" poiskulumista (sarveiskalvon eroosio).
- **Korvat:** kuulovaikeudet
- **Verisuonet:** korkea tai matala verenpaine, verihyytymät sääressä tai keuhkoissa
- **Keuhkot ja nenäontelot:** hengästyneisyys, yskä

- **Suolet ja suu:** kuiva suu, suun, kurkun ja ruokatorven haavaumat, nikotus, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, maha- tai suolitulehdus, mahalaukun, ohutsuolen ja paksusuolen puhkeama
- **Maksa:** silmien ja ihon keltaisuus, muutokset maksan toimintaa kuvaavissa verikokeissa.
- **Iho:** hiustenlähtö, kutina, ihottuma (tai dermatiitti, ihoreaktio), kuiva iho, reaktiot käsissä ja jaloissa (käsien ja/tai jalkojen kipu, turvotus ja punoitus), pigmentoituneet (värjäytyneet) läiskät iholla
- **Munuaiset:** virtsamäärän väheneminen, muutokset munuaisten toimintaa kuvaavissa verikokeissa, munuaisten toiminnan heikkeneminen ja munuaisten vajaatoiminta
- **Muuta:** vilunväreet, painon lasku turvotusta määrätyillä alueilla sekä lihas- ja luukipua

**Melko harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä 1-10 käyttäjällä 1 000:sta):**

- **Psyyke:** aistiharhat (olemattomien asioiden näkeminen ja kuuleminen), persoonallisuuden muutos, kyvyttömyys pysyä paikallaan, sekavuus, hermostuneisuus, masennus, sukupuolinen toimintahäiriö
- **Hermot:** puheäänen häiriö, kyvyttömyys puhua ja ymmärtää sanoja, muistiongelmat, horjuva kävely, tasapaino-ongelmat, kehon toispuoleinen heikkous, uneliaisuus, hermotulehdus, hajuaistin vääristyminen, aivojen toimintahäiriö, pyörrytys, tajunnan menetys, aivohalvaus, kouristuskohtaukset
- **Silmät:** silmien kutina ja verekkyys, silmien allergiset reaktiot, yläluomen riippuminen
- **Korvat:** huimaus, korvien tukkoisuus, epämiellyttävä tunne korvissa
- **Sydän:** epäsäännöllinen tai nopea syke, rintakipu, liiallinen nesteen kertyminen sydämen ympärille, sydänkohtaus, sydämen vajaatoiminta
- **Verisuonet:** laskimotulehdus, kuumat aallot
- **Keuhkot ja nenäkäytävät:** vuotava nenä, puheäänen häiriö, nenän tukkoisuus, nielun punoitus, heinänuha
- **Suolet ja suu:** nesteen kertyminen vatsaan, gastroesofageaalinen refluksitauti, lisääntynyt syljen eritys, liiallinen röyhtäily, huulitulehdus, maha-suolihäiriö, suukipu, ruokatorven lihasseinämän poikkeava supistelu, mahasuolikanavan tukos, mahahaava, vatsakalvontakainen fibroosi, helposti halkeilevat tai murtuvat hampaat, nielemisvaikeus, sylkirauhasen häiriö, peräpukamat
- **Iho:** ihon värittömyys, ihon hilseily, kehon liikakarvaisuus, kynsien kutistuminen, liiallinen hikoilu
- **Yleistä:** yleiskunnon heikkeneminen, painonnousu, injektiokohdan punoitus ja turvotus, syöpään liittyvä kipu ja verenvuoto, useiden elinten vajaatoiminta
- **Verikokeiden muutokset:** kohonnut verensokeri, kohonneet veren rasva-arvot, veren hyytymisajan muutokset, verisolumäärän lisääntyminen, alhaiset tai korkeat proteiiniarvot
- **Muuta:** lisääntynyt virtsaamistiheys, verivirtsaisuus, niskakipu, selkäkipu, rintakipu, lihaskireys tai lihaskrampit, nivelten turvotus, raajavaivat, lihasheikkous, niveltulehdus ja nivelkipu

**Harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä 1-10 käyttäjällä 10 000:sta) ja hyvin harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä harvemmalla kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)**

- akuutti maksan vajaatoiminta
- haimatulehdus
- lihasten hajoaminen
- hajuaistin menetys
- aurinkoyliherkkyys
- laaja-alaiset verihyytymät ja verenvuodot
- aivojen valkeaan aineeseen vaikuttava sairaus
- vakava sairaus, johon liittyy ihon, suun ja sukupuolielinten rakkulointi
- hepatiitti B -virusinfektion uusiutuminen (uudelleen aktivoituminen), jos sinulla on aiemmin ollut B-hepatiitti (erään tyyppinen maksatulehdus).

Jos koet joitakin näistä haittavaikutuksista tai jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille.

**Jos kokemasi haittavaikutus on vakava, lopeta Teysunon ottaminen ja kerro siitä heti lääkärille.**

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Teysuno-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Teysuno-valmistetta ulkopakkauksessa ja etiketissä läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**Mitä Teysuno sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat tegafuuri, gimerasiili ja oterasiili.
- Jokainen kova kapseli sisältää 20 mg tegafuuria, 5,8 mg gimerasiilia ja -15,8 mg oterasiilia (monokaliumina).
- Muut aineet ovat:

  Kapselin sisältö: laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti
  Kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E171), natriumlauryylisulfaatti, talkki
  Painoväri: punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132), karnaubavaha, valkaistu sellakka, glyseryylimono-oleaatti

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Kova kapseli, jossa on valkoinen alaosa ja valkoinen kansiosa, johon on harmaalla painettu ”TC442”. Kapselit on pakattu läpipainolevyihin, joissa kussakin on 14 kapselia.

Jokainen pakkaus sisältää joko 42 kapselia tai
84 kapselia.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

**Myyntiluvan haltija**
Nordic Group BV
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Alankomaat

**Valmistaja**
Nordic Pharma BVSiriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Alankomaat

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**
AMRING FARMA SRL,
Tel. : +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta http://www.ema.europa.eu/.