

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tleysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 15 mg de tégarfur (tegarfur), 4,35 mg de gimeracil (gimeracil) et 11,8 mg d'otéracil (oteracil) (sous forme monopotassique).

Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 70,2 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule dure (gélule).

Le corps de la gélule est brun opaque et sa tête blanche opaque comporte l'inscription « TC448 » en gris.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tleysuno est indiqué chez l'adulte :

- pour le traitement du cancer gastrique avancé en combinaison avec le cisplatine (voir rubrique 5.1).
- en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatin ou l'irinotécan, avec ou sans bevacizumab, pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique chez qui il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiovasculaire survenus en situation adjuvante ou métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tleysuno ne doit être prescrit que par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des antinéoplasiques pour le traitement des patients cancéreux.

Une ordonnance de médicaments antiémétiques et antidiarrhéiques devra être remise aux patients à leur sortie de l'hôpital.

La surface corporelle du patient (SC) doit être recalculée et la dose de Tleysuno doit être ajustée en conséquence si le poids du patient augmente ou diminue de $\geq 10\%$ par rapport au calcul précédent de la SC et si la modification du poids n'est clairement pas reliée à une rétention hydrique.

Posologie

Cancer gastrique avancé lors d'administration en association avec le cisplatine

La posologie standard recommandée pour Tleysuno en combinaison avec le cisplatine est de 25 mg/m^2 (exprimée en contenu en tégarfur) deux fois par jour, matin et soir, pendant 21 jours consécutifs, suivis par une fenêtre thérapeutique de 7 jours (1 cycle de traitement). Ce cycle de traitement est répété toutes les 4 semaines.

Les Tableaux 1 et 2 présentent respectivement les doses standard et réduite de Tleysuno et de cisplatine, et les calculs de la posologie de Tleysuno administré en combinaison avec le cisplatine en

fonction de la surface corporelle.

La posologie de cisplatine recommandée pour ce protocole est une perfusion intraveineuse de 75 mg/m² toutes les 4 semaines. L'administration du cisplatine doit être arrêtée après 6 cycles, sans arrêter l'administration de Teysuno. Si l'administration du cisplatine est arrêtée avant 6 cycles, l'administration du Teysuno seul ne peut être reprise que lorsque les critères de reprise de l'administration sont réunis.

Les patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et il convient de procéder fréquemment à des analyses biologiques, notamment hématologiques, de la fonction hépatique, de la fonction rénale, et des électrolytes sériques. Il faut arrêter le traitement en cas de progression de la maladie ou de toxicité intolérable.

Se reporter au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du cisplatine pour le prétraitement d'hyperhydratation.

Posologies de Teysuno dans le cancer gastrique avancé

Tableau 1 : Dose standard et réductions de dose pour Teysuno et/ou pour le cisplatine dans le cancer gastrique avancé

Médicament	Dose standard (mg/m ²)		Réduction de dose 1 (mg/m ²)		Réduction de dose 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
et/ou					
Cisplatine	75	→	60	→	45

^a Exprimée en contenu en tégarfure.

Calculs de la dose de Teysuno dans le cancer gastrique avancé

Tableau 2 : Calculs de la dose standard et de la dose réduite en fonction de la surface corporelle (m²) dans le cancer gastrique avancé

Dose de Teysuno	Chaque dose en mg (chaque administration) ^a	Dose quotidienne totale en mg ^a	Nombre de gélules pour chaque administration (2 administrations/jour)	
Dose standard^a : 25 mg/m²			Gélule à 15 mg ^a (brune/blanche)	Gélule à 20 mg ^a (blanche)
SC ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
SC = 2,10 - 2,29 m ²	55	110	1	2
SC = 1,90 - 2,09 m ²	50	100	2	1
SC = 1,70 - 1,89 m ²	45	90	3	0
SC = 1,50 - 1,69 m ²	40	80	0	2
SC = 1,30 - 1,49 m ²	35	70	1	1
SC ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Première réduction de dose^a : à 20 mg/m²				
SC ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
SC = 1,88 - 2,12 m ²	40	80	0	2
SC = 1,63 - 1,87 m ²	35	70	1	1
SC = 1,30 - 1,62 m ²	30	60	2	0
SC ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Deuxième réduction de dose^a : à 15 mg/m²				
SC ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
SC = 1,67 - 2,16 m ²	30	60	2	0
SC = 1,30 - 1,66 m ²	20	40	0	1
SC ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Calculer la SC avec 2 décimales.

^a Exprimée en contenu en tégarfure.

Cancer colorectal métastatique, en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan, avec ou sans bevacizumab, chez les patients chez qui il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiaque

La dose proposée en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique est de 30 mg/m² deux fois par jour aux jours 1 à 14 avec une pause d'une semaine (± bevacizumab 7,5 mg/kg au jour 1). Pour le traitement combiné (avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan), la dose recommandée est de 25 mg/m² deux fois par jour aux jours 1 à 14 suivis d'une pause d'une semaine.

Posologies de Teysuno dans le cancer colorectal métastatique

Tableau 3a : Dose standard et réductions de dose pour Teysuno en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique

Médicament	Dose standard (mg/m ²)		Réduction de dose 1 (mg/m ²)		Réduction de dose 2 (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a

^a Exprimée en contenu en tégarfur.

Tableau 3b : Dose standard et réductions de dose pour Teysuno en traitement combiné dans le cancer colorectal métastatique

Médicament	Dose standard (mg/m ²)		Réduction de dose 1 (mg/m ²)	
Teysuno	25 ^a	→		20 ^{a,c}
et/ou				
Oxaliplatine ^{b,c,d}	130	→		100 ^e
Irinotecan ^{c,d}	150-225 ^f	→		g

^a Exprimée en contenu en tégarfur.
^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. Oncology. 2011;81(2):65-72.
^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. Acta Oncol. 2016;55(7):881-885.
^d Österlund P, Kinns 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. *Manuscrit soumis en 2021*.
^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):376-388.
^f Bien que la dose optimale d'irinotécan ne soit pas connue et qu'il soit utilisé en association avec Teysuno à des doses de 150-225 mg/m², l'expérience la plus pertinente concerne l'administration d'irinotécan à des doses de 180-200 mg/m².
^g Il n'est pas possible de fournir de recommandation et la réduction de dose dépendra de la dose initiale.

Calculs de la dose de Teysuno dans le cancer colorectal métastatique

Tableau 4 : Calculs de la dose standard et de la dose réduite en fonction de la surface corporelle (m^2) dans le cancer colorectal métastatique

Dose de Teysuno	Chaque dose en mg (chaque administration) ^a	Dose quotidienne totale en mg ^a	Nombre de gélules pour chaque administration (2 administrations/jour)	
Dose standard^a : 30 mg/m²			Gélule à 15 mg ^a (brune/blanche)	Gélule à 20 mg ^a (blanche)
SC \geq 2,30 m ²	70	140	2	2
SC = 2,10 - 2,29 m ²	65	130	3	1
SC = 1,90 - 2,09 m ²	60	120	0	3
SC = 1,70 - 1,89 m ²	55	110	1	2
SC = 1,50 - 1,69 m ²	50	100	2	1
SC = 1,30 - 1,49 m ²	40	80	0	2
SC \leq 1,29 m ²	35	70	1	1
Première réduction de dose^a : à 25 mg/m²[#]				
SC \geq 2,30 m ²	60	120	0	3
SC = 2,10 - 2,29 m ²	55	110	1	2
SC = 1,90 - 2,09 m ²	50	100	2	1
SC = 1,70 - 1,89 m ²	45	90	3	0
SC = 1,50 - 1,69 m ²	40	80	0	2
SC = 1,30 - 1,49 m ²	35	70	1	1
SC \leq 1,29 m ²	30	60	2	0
Deuxième réduction de dose^a : à 20 mg/m²				
SC \geq 2,13 m ²	45	90	3	0
SC = 1,88 - 2,12 m ²	40	80	0	2
SC = 1,63 - 1,87 m ²	35	70	1	1
SC = 1,30 - 1,62 m ²	30	60	2	0
SC \leq 1,29 m ²	20	40	0	1
Calculer la SC avec 2 décimales.				
^a Exprimée en contenu en tégarafur.				
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 est la dose standard lors de traitement combiné avec l'oxaliplatin ou l'irinotécan				

Ajustements en cours de traitement

Généralités

La toxicité due à l'administration de Teysuno doit être prise en charge par un traitement symptomatique et/ou une interruption du traitement, ou par une réduction de la posologie. Les patients qui prennent Teysuno doivent être informés des risques et qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition d'une toxicité modérée ou grave.

Les doses non prises pour cause de toxicité ne doivent pas être compensées ; si un patient vomit après la prise d'une dose, cette dose ne doit pas être remplacée.

Si une réduction de dose de Teysuno a été effectuée, il ne faut pas augmenter ultérieurement la dose.

Critères de modification de la dose de Teysuno

Les modifications de la dose pour cause de toxicité doivent être effectuées conformément aux Tableaux 1, 3, 5, 6 et 7. En cas de toxicité, on peut procéder au maximum à deux réductions consécutives de dose pour chaque médicament, comme décrit dans le Tableau 1 dans le cancer gastrique avancé et dans le Tableau 3 dans le cancer colorectal métastatique. Chaque réduction de dose correspond à une réduction de posologie d'environ 20-25 %.

Dans le cas d'un cancer gastrique avancé, se reporter au Tableau 2 pour des instructions détaillées sur le nombre de gélules à administrer pour chaque niveau de dose.

Dans le cas d'un cancer colorectal métastatique, se reporter au Tableau 4 pour des instructions détaillées sur le nombre de gélules à administrer pour chaque niveau de dose. Les critères minimaux pour la reprise du traitement avec Teysuno sont présentés dans le Tableau 8.

Lors d'utilisation en combinaison avec le cisplatine, les modifications de la dose de Teysuno pour cause de toxicité peuvent être effectuées de deux manières.

Pendant un cycle de traitement de 4 semaines

Teysuno ne doit être administré que du Jour 1 au Jour 21 de chaque cycle ; autrement dit, l'administration doit être suspendue du Jour 22 au Jour 28 du cycle. Ne pas compenser les jours d'omission du traitement pour cause de toxicité.

Pendant un cycle de traitement, il faut ajuster la posologie de chaque médicament individuel considéré comme responsable d'une toxicité, dans la mesure où il est possible d'effectuer la distinction. Si les deux médicaments sont considérés comme responsables de la toxicité ou s'il n'est pas possible d'effectuer une distinction, il convient de réduire la posologie des deux médicaments en respectant le protocole de réduction de dose recommandé.

Au début des cycles de traitement suivants

S'il est nécessaire de différer un traitement avec Teysuno ou le cisplatine, il faut différer l'administration des deux médicaments jusqu'à ce que les critères de reprise du traitement soient réunis, à moins que l'administration d'un des médicaments soit définitivement arrêtée.

Modifications de la dose de Teysuno pour cause d'effets indésirables, à l'exception des toxicités hématologiques et rénales

Tableau 5 : Protocole de réduction de la dose de Teysuno pour cause de toxicités liées au traitement, à l'exception des toxicités hématologiques et rénales

Degré de toxicité ^a	Modification de la dose de Teysuno au cours d'un cycle de traitement de 21 jours	Ajustement de la dose de Teysuno pour l'administration suivante/cycle suivant
Degré 1		
Toute apparition	Poursuivre le traitement au même niveau de dose	Aucun
Degré 2^{b,c}		
Toute apparition	Suspendre le traitement jusqu'au degré 0 ou 1	Aucun
Degré 3 ou supérieur^c		
Première apparition	Suspendre le traitement jusqu'au degré 0 ou 1	Réduire de 1 niveau de dose par rapport au niveau précédent
Deuxième apparition	Suspendre le traitement jusqu'au degré 0 ou 1	Réduire de 1 niveau de dose par rapport au niveau précédent
Troisième apparition	Arrêter le traitement	Arrêter le traitement

^a Selon les critères de terminologie standard pour les événements indésirables (CTCAE) du Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0.
^b En cas de nausée et/ou de vomissement de degré 2, il convient d'optimiser le traitement antiémétique avant de suspendre l'administration de Teysuno.
^c À la discréTION du médecin traitant, les patients peuvent poursuivre le traitement sans réduction de la dose ou suspension du traitement pour cause d'effets indésirables (indépendamment du degré), dans la mesure où ces effets indésirables sont considérés comme peu susceptibles de devenir graves ou de menacer le pronostic vital (par exemple une alopécie, des troubles de la fonction sexuelle et une sécheresse de la peau).

Modifications de dose en cas de toxicité rénale

Pour chaque cycle, il convient de déterminer la clairance de la créatinine (CLCR) avant le début du traitement le Jour 1.

Tableau 6 : Modification de la dose de Teysuno et du cisplatine en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine au début d'un cycle de traitement

Clairance de la créatinine	Modification de la dose de Teysuno au début du cycle de traitement	Modification de la dose de cisplatine au début du cycle de traitement
≥50 ml/min	Aucune modification de dose	Aucune modification de dose
30 à 49 ml/min	Commencer le traitement avec un niveau de dose réduit	Commencer l'administration du cisplatine avec une réduction de dose de 50 % par rapport au cycle précédent
<30 ml/min ^a	Suspendre le traitement jusqu'à ce que le critère de reprise (≥30 ml/min) soit atteint, puis reprendre le traitement avec un niveau de dose réduit.	Suspendre l'administration du cisplatine jusqu'à ce que le critère de reprise (≥30 ml/min) soit atteint, puis reprendre le traitement avec une réduction de dose de 50 % par rapport au cycle précédent

^a En présence d'une CRCL < 30 ml/min, le traitement avec Teysuno n'est pas recommandé à moins que les bénéfices associés à celui-ci l'emportent clairement sur les risques. Se reporter à *Modifications de dose pour les populations spéciales / Insuffisance rénale* pour des instructions détaillées.

Modifications de dose en cas de toxicité hématologique

Tableau 7 : Toxicités hématologiques nécessitant une suspension du traitement avec Teysuno

Unités	Neutrophiles	Plaquettes	Hémoglobine	Modification de la dose de Teysuno
UI	<0,5 x 10 ⁹ /l	<25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Suspendre le traitement jusqu'à ce que le critère de reprise soit atteint (voir le Tableau 8), puis reprendre le traitement avec un niveau de dose réduit.

Critères de reprise du traitement avec Teysuno

Tableau 8 : Critères minimaux de reprise d'un traitement avec Teysuno après une suspension pour cause de toxicité

Non hématologiques	Hématologiques
Valeur initiale ou degré 1	Numération plaquettaire ≥100 x 10 ⁹ /l

Clairance de la créatinine calculée ≥30 ml/min ^a	Neutrophiles ≥1,5 x 10 ⁹ /l Hémoglobine ≥6,2 mmol/l
La CLCR doit être calculée au début de chaque cycle avant le début de l'administration de Teysuno le Jour 1.	
^a En présence d'une CRCL < 30 ml/min, le traitement avec Teysuno n'est pas recommandé à moins que les bénéfices associés à celui-ci l'emportent clairement sur les risques. Se reporter à <i>Modifications de dose pour les populations spéciales / Insuffisance rénale</i> pour des instructions détaillées.	

Modifications de dose pour les populations spéciales

Insuffisance rénale

- Insuffisance rénale légère (CLCR 51 à 80 ml/min)

Aucun ajustement de la dose standard n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.2).

- Insuffisance rénale modérée (CLCR 30 à 50 ml/min)

La dose standard recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée est de 20 mg/m² deux fois par jour (exprimée en contenu en tégarfure) (voir rubriques 4.8 et 5.2).

- *Insuffisance rénale grave (CLCR inférieure à 30 ml/min)*

Bien que l'exposition quotidienne attendue au 5-FU chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère traités à la dose de 20 mg/m² une fois par jour semble devoir être assez comparable à celle de patients ayant une fonction rénale normale traités à la dose de 30 mg/m² deux fois par jour (voir rubrique 5.2), l'administration de Teysuno n'est pas recommandée en raison de l'incidence potentiellement plus élevée d'effets indésirables à type d'affections hématologiques et du système lymphatique, à moins que les bénéfices l'emportent clairement sur les risques (voir rubriques 4.4 et 4.8).

On ne dispose pas de données sur l'administration de Teysuno chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant un recours à la dialyse (voir rubrique 4.3).

Patients âgés

Pour les deux indications, aucun ajustement de la dose standard n'est recommandé chez des patients d'un âge ≥70 ans (voir rubrique 4.8).

Pour les patients s'âgés, plus vulnérables, en cas de cancer colorectal métastatique **et lorsqu'il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiaque**, la dose recommandée est de 20 mg/m² (exprimée en contenu en tégarfure) deux fois par jour, matin et soir, pendant 14 jours consécutifs, suivis d'une pause de 7 jours, en association avec une dose réduite d'oxaliplatin (100 mg/m² au jour 1 d'un cycle de 3 semaines).

Insuffisance hépatique

Pour les deux indications, aucun ajustement de la dose standard n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Type ethnique

Pour les deux indications, aucun ajustement de la dose standard n'est recommandé pour les patients de type asiatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Teysuno n'ont pas été établies pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. En conséquence, ne pas administrer Teysuno à des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Les gélules doivent être prises par la bouche avec de l'eau au moins 1 heure avant ou 1 heure après un repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'une des substances actives (tégaruf, gémérapil et otérapil) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents de réactions graves et inattendues à un traitement par la fluoropyrimidine.
- Déficit complet connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4).
- Grossesse et allaitement.
- Dépression médullaire sévère (leucopénie, neutropénie ou thrombopénie sévère ; voir rubrique 4.2, Tableau 7).
- Insuffisance rénale terminale nécessitant un recours à la dialyse.
- Co-administration d'autres fluoropyrimidines avec Teysuno.
- Traitement récent ou concomitant par la brivudine (voir rubriques 4.4 et 4.5 concernant les interactions médicamenteuses).
- Contre-indications du cisplatine, de l'oxaliplatine, de l'irinotecan et du bevacizumab : se reporter aux RCP correspondants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les toxicités limitant la dose sont notamment la diarrhée et la déshydratation. La plupart des effets indésirables sont réversibles et peuvent être pris en charge par un traitement symptomatique, par une interruption de l'administration, ou par une réduction de la posologie.

Insuffisance médullaire

On a rapporté une dépression médullaire liée au traitement chez les patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine, avec, notamment, neutropénie, leucopénie, thrombopénie, anémie et pancytopenie. Les patients dont la numération leucocytaire est basse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour les infections et le risque d'autres complications de la neutropénie, et traités en cas d'indication médicale (par ex. avec des antibiotiques, du facteur stimulant les colonies de granulocytes [G-CSF]). Les patients dont la numération plaquettaire est basse présentent une augmentation du risque d'hémorragie et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. La dose doit être modifiée comme recommandé dans la rubrique 4.2.

Réactivation d'hépatite B

L'administration de Teysuno à des patients porteurs du virus de l'hépatite B négatifs pour l'antigène HBc et positifs pour les anticorps HBc ou négatifs pour l'antigène HBs et positifs pour les anticorps HBs peut engendrer une réactivation de l'hépatite B.

Les patients doivent être testés pour l'infection par le VHB avant l'instauration du traitement par Teysuno. Il convient de consulter des spécialistes des maladies hépatiques et du traitement de l'hépatite B avant l'instauration du traitement chez les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (y compris ceux souffrant de maladie active), ainsi que pour les patients chez qui les tests de dépistage de l'infection par le VHB deviennent positifs au cours du traitement. Les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par Teysuno doivent être étroitement surveillés pour les signes et symptômes d'infection active par le VHB au cours du traitement et un suivi des tests de la fonction hépatique ou des marqueurs viraux est recommandé.

Diarrhée

Les patients présentant des diarrhées doivent faire l'objet d'une surveillance étroite ; en cas de déshydratation, administrer des solutions et des électrolytes. Administrer un traitement prophylactique de la diarrhée comme indiqué. Si une diarrhée survient, il convient d'instaurer précocement un traitement antidiarrhéique standard et d'administrer des solutions et des électrolytes par voie intraveineuse. En cas de diarrhée de degré 2 ou supérieur, ou si les symptômes persistent malgré un traitement adéquat, il faut suspendre l'administration ou ajuster la dose.

Déshydratation

Il convient de prévenir la déshydratation et tout déséquilibre électrolytique, ou de les corriger dès leur apparition. Les patients présentant anorexie, asthénie, nausée, vomissement, diarrhée, stomatite et obstruction gastro-intestinale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour les signes de déshydratation. La déshydratation doit être traitée de manière agressive par une réhydratation et d'autres mesures appropriées. En cas de déshydratation de degré 2 (ou supérieur), suspendre immédiatement le traitement et corriger la déshydratation. Ne pas reprendre le traitement avant que la déshydratation et ses causes sous-jacentes n'aient été corrigées ou soient correctement contrôlées. Si nécessaire, modifier la dose en cas d'effet indésirable se développant rapidement (voir rubrique 4.2).

Néphrotoxicité

Le traitement avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine peut être associé avec une diminution passagère de la filtration glomérulaire, provoquée principalement par des facteurs prérénaux (par ex. une déshydratation, un déséquilibre électrolytique, etc.). On a rapporté des effets indésirables de degré 3 ou supérieur comme une augmentation de la créatininémie, une diminution de la clairance de la créatinine, une néphropathie toxique et une insuffisance rénale aiguë chez des patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine (voir rubrique 4.8). Il convient de surveiller étroitement les paramètres de la fonction rénale afin de détecter précocement les modifications de celle-ci pendant le traitement (par ex. le taux sérique de créatinine, la CLCR). En cas de détérioration de la filtration glomérulaire, ajuster la dose de Teysuno et/ou du cisplatine conformément au Tableau 6 et instaurer des mesures de soutien appropriées (voir rubrique 4.2).

La déshydratation et la diarrhée peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité du cisplatine. Afin de réduire le risque de néphrotoxicité associée au traitement avec le cisplatine, procéder à une hyperhydratation (diurèse forcée) conformément au RCP du cisplatine.

Le giméralic augmente l'exposition au 5-fluorouracile (5-FU) par inhibition de la DPD, la principale enzyme de métabolisation du 5-FU. Le giméralic est éliminé principalement par le rein (voir rubrique 5.2) ; comme la clairance rénale du giméralic est diminuée chez les insuffisants rénaux, cela augmente l'exposition au 5-FU. On peut s'attendre à ce que les toxicités liées au traitement augmentent avec l'augmentation de l'exposition au 5-FU (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale sévère

Le traitement avec Teysuno est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de l'incidence potentiellement plus élevée d'effets indésirables à type d'affections hématologiques et du système lymphatique et de la possibilité d'une augmentation inattendue de

l'exposition au 5-FU en raison des fluctuations de la fonction rénale chez ces patients, à moins que les bénéfices l'emportent clairement sur les risques (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Toxicité oculaire

Dans les études cliniques menées en Europe et aux États-Unis (UE/USA) sur des patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine, les troubles oculaires les plus fréquents liés au traitement étaient les troubles lacrymaux (8,8 %), notamment une augmentation du larmoiement, une sécheresse oculaire et une dacryosténose acquise (voir rubrique 4.8).

La plupart des réactions oculaires disparaissent ou s'améliorent avec la suspension de l'administration du médicament et un traitement approprié (instillation de larmes artificielles, collyre antibiotique, implantation de sondes en verre ou en silicium dans les points ou canaux lacrymaux, et/ou par l'utilisation de lunettes au lieu de lentilles de contact). Il convient de dépister précocement les réactions oculaires, notamment par une consultation ophtalmologique précoce en cas de trouble persistant ou de symptômes oculaires de réduction de la vision, par exemple un larmoiement ou des symptômes cornéens.

Se reporter au RCP du cisplatine pour les troubles oculaires associés au traitement avec le cisplatine.

Hyperammoniémie

Une hyperammoniémie a été observée avec Teysuno. Chez les patients qui développent des symptômes neurologiques inexplicables (comme une ataxie, une léthargie ou des modifications de l'état mental), les taux d'ammoniaque doivent être mesurés et une prise en charge clinique appropriée doit être mise en place. Si les symptômes neurologiques de l'hyperammoniémie s'aggravent jusqu'à une encéphalopathie hyperammoniémique, l'arrêt du traitement par Teysuno doit être envisagé.

Anticoagulants coumariniques

Pour les patients traités avec un coumarinique par voie orale, il convient de surveiller étroitement la réponse à l'anticoagulant (International Normalized Ratio pour le temps de prothrombine [INR] ou temps de prothrombine [TP]) et d'ajuster la posologie de l'anticoagulant en fonction du résultat (voir rubrique 4.5). Lors des études cliniques sur des patients traités avec Teysuno, l'utilisation d'anticoagulants coumariniques a été associée à une augmentation de l'INR ainsi qu'à des saignements gastro-intestinaux, une tendance aux saignements, de l'hématurie et de l'anémie.

Brivudine

La brivudine ne doit pas être administrée de manière concomitante avec Teysuno. Des cas d'issue fatale ont été rapportés suite à une interaction avec la capécitabine. Une période minimum de 4 semaines doit être observée entre la fin du traitement par la brivudine et le début du traitement par Teysuno. Le traitement par la brivudine peut être débuté 24 heures après la dernière dose de Teysuno (voir rubriques 4.3 et 4.5).

En cas d'administration accidentelle de brivudine à des patients traités par Teysuno, des mesures correctives doivent être prises pour réduire la toxicité de Teysuno. Une hospitalisation immédiate est recommandée. Toutes les mesures doivent être prises pour prévenir les infections systémiques et la déshydratation.

Inducteurs de la DPD

Si un inducteur de la DPD était administré de manière concomitante avec Teysuno, l'exposition au 5-FU pourrait ne pas atteindre un niveau efficace. Comme on ne connaît actuellement aucun inducteur de la DPD, il n'est cependant pas possible d'évaluer l'interaction entre un inducteur de la DPD et Teysuno.

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) :

L'activité de la DPD détermine la vitesse du catabolisme du 5-fluorouracile (voir rubrique 5.2). Les patients atteints d'un déficit en DPD sont donc exposés à un risque accru de toxicité liée aux fluoropyrimidines, incluant par exemple la stomatite, la diarrhée, l'inflammation des muqueuses, la neutropénie et la neurotoxicité.

La toxicité liée au déficit en DPD survient généralement au cours du premier cycle de traitement ou après une augmentation de la dose.

Déficit complet en DPD

Le déficit complet en DPD est rare (0,01 à 0,5 % de la population caucasienne). Les patients présentant un déficit complet en DPD sont exposés à un risque élevé de toxicité létale ou menaçant le pronostic vital et ne doivent pas recevoir Teysuno (voir rubrique 4.3).

Déficit partiel en DPD

Selon les estimations, le déficit partiel en DPD touche 3 à 9 % de la population d'origine caucasienne. Les patients souffrant d'un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru de toxicité grave et pouvant menacer le pronostic vital. Une réduction de la dose initiale doit être envisagée pour limiter cette toxicité. Le déficit en DPD doit être considéré comme un paramètre à prendre en compte conjointement avec d'autres mesures de routine pour la réduction de la dose. La réduction de la dose initiale peut avoir un impact sur l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicité grave, les doses suivantes peuvent être augmentées sous surveillance attentive.

Dépistage du déficit en DPD

Malgré les incertitudes concernant les méthodologies les plus adaptées pour le dépistage préalable à l'initiation du traitement, il est recommandé de procéder à des tests de phénotype et/ou de génotype avant d'instaurer le traitement par Teysuno. Une attention particulière devra être portée aux directives cliniques en vigueur.

Si cela n'a pas été fait précédemment, un dépistage est recommandé chez les patients chez qui le passage d'une autre fluoropyrimidine à Teysuno est envisagé en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiovasculaire, afin de déterminer si un phénotype et/ou un génotype DPD peut avoir joué un rôle dans le développement de la toxicité sous une autre fluoropyrimidine.

Caractérisation génotypique du déficit en DPD

Le dépistage de mutations rares du gène DPYD avant le traitement peut permettre d'identifier les patients présentant un déficit en DPD.

Les quatre variants du gène DPYD c.1905+1G>A [également appelée DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3 peuvent entraîner une absence totale ou une réduction de l'activité enzymatique de la DPD. D'autres variants rares peuvent également être associés à un risque accru de toxicité sévère ou menaçant le pronostic vital.

On sait que certaines mutations homozygotes et hétérozygotes combinées dans le locus du gène DPYD (par exemple, les combinaisons des quatre variants avec au moins un allèle de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) provoquent une absence totale ou quasi totale d'activité enzymatique de la DPD.

Les patients porteurs de certains variants hétérozygotes du gène DPYD (notamment les variants c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) présentent un risque accru de toxicité sévère lorsqu'ils sont traités par des fluoropyrimidines.

La fréquence du génotype hétérozygote c.1905+1G>A dans le gène DPYD chez les patients caucasiens est d'environ 1 %, 1,1 % pour c.2846A>T, 2,6 à 6,3 % pour les variants c.1236G>A/HapB3 et 0,07 à 0,1 % pour c.1679T>G.

Les données sur la fréquence des quatre variants du gène DPYD dans d'autres populations que la

population caucasienne sont limitées. À ce jour, les quatre variants du gène DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont considérés comme pratiquement absents dans les populations d'origine africaine (afro-américaine) ou asiatique.

Caractérisation phénotypique du déficit en DPD

Le dosage sanguin d'uracile (U), substrat endogène de la DPD, dans le plasma avant le traitement est recommandé pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD.

Des concentrations élevées d'uracile avant le traitement sont associées à un risque accru de toxicité. Malgré les incertitudes sur les seuils d'uracile définissant un déficit complet et partiel en DPD, un taux d'uracile dans le sang ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml doit être considéré comme un signe de déficit partiel en DPD et associé à un risque accru de toxicité aux fluoropyrimidiniques. Un taux d'uracile dans le sang ≥ 150 ng/ml doit être considéré comme un signe de déficit complet en DPD et associé à un risque de toxicité aux fluoropyrimidiniques menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale.

Instabilité du microsatellite (MSI)

Teysuno n'a pas été évalué chez les patients ayant un cancer de l'estomac présentant une MSI. L'association entre une sensibilité au 5-FU et la MSI chez les patients ayant un cancer de l'estomac n'est pas claire et l'association entre Teysuno et la MSI dans le cancer de l'estomac n'est pas connue.

Intolérance/malabsorption du glucose/galactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose (rare), le déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Autres fluoropyrimidines à administration orale

On ne dispose d'aucune étude clinique comparant Teysuno à d'autres composés du 5-FU à administration orale. Teysuno ne peut donc pas être utilisé comme substitut d'autres composés du 5-FU à administration orale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été menée sur des patients adultes ou pédiatriques.

Brivudine

Une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre la brivudine et les fluoropyrimidines (par ex. capécitabine, 5-fluorouracile, tégarfure) résultant de l'inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase par la brivudine, a été décrite. Cette interaction, qui entraîne l'augmentation de la toxicité fluoropyrimidique, est potentiellement fatale. En conséquence, la brivudine ne doit pas être administrée concomitamment avec Teysuno (voir rubriques 4.3 et 4.4). Une période minimum de 4 semaines doit être observée entre la fin du traitement par la brivudine et le début du traitement par Teysuno. Le traitement par brivudine peut être instauré 24 heures après la dernière dose de Teysuno.

Autres fluoropyrimidines

La co-administration d'autres fluoropyrimidines comme la capécitabine, le 5-FU, le tégarfure ou la flucytosine peut entraîner des toxicités additives ; elle est donc contre-indiquée. Il est recommandé de respecter une phase d'élimination de minimum 7 jours entre l'administration de Teysuno et celle d'autres fluoropyrimidines. Si Teysuno doit être administré après une autre fluoropyrimidine, il convient de respecter la phase d'élimination indiquée dans le RCP de l'autre fluoropyrimidine.

Inhibiteurs du CYP2A6

Le CYP2A6 étant la principale enzyme responsable de la conversion de tégarafur en 5-FU, il convient d'éviter la co-administration d'un inhibiteur connu du CYP2A6 et de Teysuno afin d'éviter une diminution de l'efficacité de Teysuno (voir rubrique 5.2).

Folinate/acide folinique

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation concomitante d'acide folinique et de Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Cependant, les métabolites du folinate/acide folinique forment une structure ternaire avec la thymidylate synthase et la fluorodésoxyuridine monophosphate (FdUMP), ce qui augmente potentiellement la cytotoxicité du 5-FU. Il convient de faire preuve de prudence car l'acide folinique est connu pour augmenter l'activité du 5-FU.

Nitro-imidazoles, notamment le métronidazole et le misonidazole

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation concomitante de nitro-imidazoles et de Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Cependant, les nitro-imidazoles peuvent réduire la clairance du 5-FU et donc provoquer une augmentation du taux plasmatique de 5-FU. Il convient de faire preuve de prudence puisqu'une co-administration peut augmenter la toxicité de Teysuno.

Méthotrexate

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation concomitante de méthotrexate et de Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Cependant, le polyglutamate de méthotrexate inhibe la thymidylate synthase et la dihydrofolate réductase, ce qui augmente potentiellement la cytotoxicité du 5-FU. Il convient de faire preuve de prudence puisqu'une co-administration peut augmenter la toxicité de Teysuno.

Clozapine

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation concomitante de clozapine et de Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Cependant, à cause d'un risque d'effets pharmacodynamiques additifs (myélotoxicité), il convient de faire preuve de prudence parce qu'une co-administration peut augmenter le risque et la sévérité de la toxicité hématologique de Teysuno.

Cimétidine

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation concomitante de cimétidine et de Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Cependant, la co-administration peut diminuer la clairance et donc augmenter le taux plasmatique de 5-FU. Il convient de faire preuve de prudence puisqu'une co-administration peut augmenter la toxicité de Teysuno.

Anticoagulants coumariniques

Teysuno augmente l'activité des anticoagulants coumariniques. Il convient de faire preuve de prudence parce que la co-administration de Teysuno et d'un traitement anticoagulant avec un coumarinique peut augmenter le risque d'hémorragie (voir rubrique 4.4).

Phénytoïne

Les fluoropyrimidines peuvent augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne lors d'administration concomitante de phénytoïne, pouvant provoquer une toxicité de cette dernière. Il est conseillé de contrôler fréquemment la concentration sanguine/plasmatique de phénytoïne lors d'administration concomitante de Teysuno et de phénytoïne. Si nécessaire, ajuster la posologie de la phénytoïne conformément à son RCP. Prendre des mesures appropriées en cas de développement d'une toxicité de la phénytoïne.

Autres

Sur la base de données non cliniques, l'allopurinol peut réduire l'activité antitumorale en raison de la suppression de la phosphorylation du 5-FU. Il faut donc éviter de l'administrer de manière concomitante avec Teysuno.

Aliments

La prise de Teysuno avec un repas diminue l'exposition à l'otéracil et au giméracil, avec un effet plus marqué pour l'otéracil que pour le giméracil (voir rubrique 5.2). Le médicament doit être pris avec de l'eau au moins 1 heure avant ou 1 heure après un repas (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les hommes et les femmes

Il faut enjoindre les femmes en âge d'avoir des enfants de ne pas commencer une grossesse pendant le traitement avec ce médicament.

Des mesures contraceptives doivent être prises par les patients de sexe masculin pendant le traitement avec Teysuno et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

Des mesures contraceptives doivent être prises par les patientes de sexe féminin pendant le traitement avec Teysuno et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Teysuno est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Des cas d'anomalies fœtales ont été signalés. Les études menées sur l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction. Comme d'autres fluoropyrimidines, l'administration de Teysuno provoque une létalité embryonnaire et une tératogénicité chez l'animal (voir rubrique 5.3). Si une patiente devient enceinte pendant le traitement avec Teysuno, il faut arrêter le traitement, et le médecin doit informer la patiente des risques pour le fœtus. Envisager l'opportunité d'une consultation génétique.

Allaitement

Teysuno est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). On ignore si Teysuno ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/ toxicologiques obtenues par des études sur l'animal ont montré une excrétion de Teysuno ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3 pour des informations détaillées).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Teysuno.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de Teysuno en combinaison avec le cisplatine sur la fertilité chez l'humain. Des études non cliniques ont montré que Teysuno ne semble pas affecter la fertilité des rats des deux sexes (voir rubrique 5.3).

Se reporter au RCP du cisplatine pour les effets du cisplatine sur la fécondité, la grossesse et l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Teysuno a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; la fatigue, les vertiges, une vision brouillée et la nausée sont des effets indésirables fréquemment rencontrés lors d'administration de Teysuno en combinaison avec le cisplatine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Teysuno en combinaison avec le cisplatine est essentiellement basé sur les résultats d'une étude clinique menée sur 593 patients présentant un cancer gastrique avancé, traités avec ce protocole. On dispose également de données de pharmacovigilance portant sur plus de 866 000 patients asiatiques (principalement japonais).

Chez les 593 patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine, les effets indésirables graves les plus fréquents (degré 3 ou supérieur avec fréquence d'au moins 10 %) étaient la neutropénie, l'anémie et la fatigue.

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\,000$) et de fréquence inconnue (impossible à estimer sur la base des données disponibles). Les fréquences des effets très fréquents, fréquents et peu fréquents sont basées sur les résultats d'études cliniques menées sur 593 patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Les fréquences des effets indésirables médicalement pertinents rares et très rares sont des estimations basées sur le suivi de pharmacovigilance de 866 000 patients en Asie (principalement japonais) traités avec un protocole à base de Teysuno. Chaque effet indésirable est présenté uniquement dans la catégorie de sa fréquence la plus élevée, et au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont listés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 9 : Effets indésirables rapportés par gravité décroissante dans chaque groupe de fréquence

Classe de système d'organes ^a	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare/très rare
Infections et infestations			Septicémie neutropénique, choc septique, septicémie, infection, pneumonie, bactériémie, infection du tractus respiratoire, infection des voies respiratoires supérieures, pyélonéphrite aiguë, infection des voies urinaires, pharyngite, nasopharyngite, rhinite, infection dentaire, candidose, herpès buccal, panaris, furoncle	Réactivation d'hépatite B
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)			Hémorragie tumorale, douleur cancéreuse	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie	Neutropénie fébrile, lymphopénie	Pancytopenie, augmentation du temps de prothrombine, augmentation de l'International Normalized Ratio, hypoprothrombinémie, polynucléose, éosinophilie, hypoprothrombinémie, diminution du temps de prothrombine, leucocytose, éosinophilie, lymphocytose, diminution de la numération monocytaire, augmentation de la numération monocytaire, thrombocytémie	Coagulation intravasculaire disséminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Hémorragie surrénale	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Déshydratation, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypoalbuminémie, hyperkaliémie	Hyperglycémie, augmentation du taux sanguin de la phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de la lactate déshydrogénase, hypophosphatémie, hypermagnésémie, goutte, hypoprotéinémie, hyperglobulinémie, hyperlipidémie, réduction de la consommation alimentaire	Hyperammoniémie
Affections psychiatriques		Insomnie	État confusionnel, agitation, trouble de la personnalité, hallucinations, dépression, anxiété, diminution de la libido, inhibition sexuelle	

Classe de système d'organes ^a	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare/très rare
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique	Vertiges, maux de tête, dysgeusie,	Accident vasculaire cérébral, infarctus cérébelleux, trouble vasculaire cérébral, convulsions, attaque ischémique, syncope, hémiplégie, aphasie, ataxie, encéphalopathie métabolique, perte de conscience, névrite acoustique, trouble de la mémoire, trouble de l'équilibre, somnolence, tremblements, agueusie, parosmie, sensation de brûlure, fourmillements	Leuco-encéphalopathie, anosmie
Affections oculaires		Trouble de la vision, trouble lacrymal, conjonctivite, trouble oculaire, pathologie de la cornée ^b	Allergie oculaire, ptose des paupières, érythème des paupières	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Atteinte de l'audition, surdité	Vertiges, congestion de l'oreille, gêne de l'oreille	
Affections cardiaques			Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde aigu, épanchement péricardique, fibrillation atriale, angor, fibrillation cardiaque, tachycardie, palpitations	
Affections vasculaires		Hypotension, thrombose veineuse profonde, hypertension	Thrombose de l'artère iliaque, choc hypovolémique, thrombose artérielle de membre, thrombose, rougeur du visage, thrombose veineuse pelvienne, hypotension orthostatique, hématome, hyperémie, bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, épistaxis, hoquet, toux	Embolie pulmonaire, hémorragie du tractus respiratoire, dyspnée d'effort, douleur pharyngo-laryngée, rhinorrhée, érythème pharyngé, rhinite allergique, dysphonie, toux productive, congestion nasale	Pneumonie interstitielle
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, diarrhée, constipation	Hémorragie gastro-intestinale, stomatite, inflammation gastro-intestinale, flatulence, douleur abdominale, dysphagie, gêne abdominale, dyspepsie, sécheresse buccale	Perforation gastro-intestinale, œsophagite, infection gastro-intestinale, occlusion intestinale, obstruction gastro-intestinale, ascite, œdème des lèvres, spasme œsophagien, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gastrite par reflux, fibrose rétropéritonéale, trouble gastro-intestinal, hémorragie anale, hémorroïdes, hypersécrétion salivaire, haut-le cœur, affection des glandes salivaires, chéilite, aérophagie, éructation, glossalgie, douleur buccale, fragilité dentaire	Pancréatite aiguë, iléite terminale
Affections hépatobiliaries		Hyperbilirubinémie, augmentation du taux de lalanine aminotransférase, augmentation du taux de l'aspartate aminotransférase	Anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase	Insuffisance hépatique aiguë

Classe de système d'organes ^a	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare/très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Syndrome d'erythrodysesthésie palmo-plantaire, rash, hyperpigmentation de la peau, sécheresse cutanée, prurit, alopecie	Éruption exfoliative, exfoliation de la peau, érythème nécrolytique migrateur, vésicules de sang, dermatite allergique, réaction cutanée, dermatite acnéiforme, érythème, tendance aux ecchymoses, purpura, hyperhidrose, transpiration nocturne, atrophie des ongles, trouble de la pigmentation, décoloration de la peau, hypertrichose	Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilité, pathologie unguéale
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleur musculo-squelettique	Crampes musculaires, arthralgie, douleur dans les membres, douleur dorsale, douleur cervicale, douleur osseuse, gonflement articulaire, gêne au niveau des membres, constriction musculaire, faiblesse musculaire	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale, augmentation de la créatininémie, diminution de la filtration glomérulaire, augmentation du taux d'urée sanguine	Néphropathie toxique, oligurie, hématurie, insuffisance rénale, pollakiurie, augmentation de la créatininémie, diminution de la créatininémie	
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction érectile, sensibilité mammaire, douleur au niveau des mamelons	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, asthénie	Inflammation des muqueuses, pyrexie, perte de poids, œdème périphérique, frissons	Défaillance multi-organique, diminution de l'indice fonctionnel, douleur, œdème, douleur thoracique, gêne dans le thorax, œdème généralisé, œdème de la face, gonflement local, œdème localisé, augmentation du poids, satiété précoce, sensation de froid, réaction au niveau du site d'injection, malaise	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Contusion, erreur de traitement médicamenteux	

^a Les événements indésirables des Recherches dans la classe de système d'organes ont été réaffectés en fonction de l'organe cible dans les classes de système d'organes cliniquement appropriées.

Différents termes préférentiels de MedDRA qui étaient considérés comme cliniquement similaires ont été regroupés sous un unique terme.

^b notamment défaut de l'épithélium cornéen, érosion de la cornée, lésion de la corné, opacification de la cornée, perforation de la cornée, kératite, kératite ponctuée, kératite ulcéратive, déficit en cellules souches limbiques, diminution de l'acuité visuelle, altération de la vision, vision trouble.

Autres études cliniques avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine

Bien que les études menées au Japon sur Teysuno en combinaison avec le cisplatine utilisaient des doses et des programmes d'administration différents du présent protocole, les profils de sécurité de ces études étaient similaires, avec, comme toxicités les plus fréquentes, les toxicités hématologiques, gastro-intestinales, la fatigue et l'anorexie.

Suivi de pharmacovigilance chez les patients présentant un cancer gastrique

Le profil de sécurité de Teysuno dans une étude de pharmacovigilance menée au Japon sur 4177 patients traités avec Teysuno pour cancer gastrique avancé était globalement similaire à celui observé avec le présent protocole et dans les études japonaises d'autorisation de mise sur le marché : les principales toxicités étaient la leucopénie, l'anorexie, ainsi que les nausées/vomissements.

Sécurité de Teysuno chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique chez qui il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiovaskulaire

Parmi un sous-groupe de 53 patients atteints de cancer colorectal métastatique, dans une étude d'incidence portant sur 200 patients avec différentes tumeurs solides, la majorité (92%) des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant développé une toxicité cardiaque sous chimiothérapie à base de capécitabine ou de 5-FU ont pu passer en toute sécurité au S-1 et poursuivre le traitement, avec une récurrence de la toxicité cardiaque (de grade 1) observée chez 8%. Les autres événements indésirables au cours du traitement au S-1 parmi ce sous-groupe étaient une toxicité hématologique de grade 3-4 chez 8% d'entre eux et des événements indésirables non hématologiques de grade 2-4 chez 36% (neuropathie 15%, infection 7%, événement thromboembolique 6%, diarrhée 4%, nausées 2%, syndrome main-pied 2%).

Dans une étude rétrospective d'incidence portant sur 47 patients atteints de cancer colorectal métastatique issus du registre néerlandais des cancers colorectaux (PLCRC) passés au S-1 suite à un syndrome main-pied (n=36) ou à une toxicité cardiaque (n=10) induits par la capécitabine, la gravité du syndrome main-pied a diminué ou celui-ci a totalement guéri lors du traitement par le S-1, et aucun cas de récurrence de toxicité cardiaque n'a été rapporté chez les 10 patients passés au S-1 suite à des événements indésirables cardiaques.

Description de certains effets indésirables

Toxicité oculaire

Les termes décrivant les toxicités oculaires liées au traitement ont été combinés comme suit. Le seul effet indésirable de degré 3 ou supérieur était une réduction de l'acuité visuelle.

- Les troubles de la vision incluent les effets indésirables suivants : vision brouillée, diplopie, photopsie, diminution de l'acuité visuelle et cécité.
- Les troubles lacrymaux incluent les effets indésirables suivants : augmentation du larmoiement, sécheresse oculaire et dacryosténose acquise.
- Les troubles oculaires incluent les effets indésirables suivants : prurit oculaire, hyperémie oculaire, irritation des yeux, trouble oculaire et sensation de corps étranger au niveau des yeux.

Neuropathie

Une neuropathie centrale et périphérique a été rapportée chez des patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Le terme neuropathie périphérique inclut les effets indésirables rapportés suivants : neuropathie périphérique sensorielle, paresthésie, hypoesthésie, neuropathie périphérique, polyneuropathie, neurotoxicité et dysesthésie.

Populations spéciales

Patients âgés (voir rubrique 4.2)

La comparaison des données de sécurité entre 71 patients d'âge ≥ 70 ans (patients âgés) et 450 patients d'âge <70 ans traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine dans l'étude FLAGS a montré que l'incidence de tous les effets indésirables de degré 3 ou supérieur (62 % vs 52 %) et de tous les effets indésirables graves (30 % vs 19 %), ainsi que le taux d'arrêt prématûr à cause d'effets indésirables de Teysuno et du cisplatine (21 % vs 12 %), étaient supérieurs chez les patients d'âge ≥ 70 ans. Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'exposition au 5-FU tendait aussi à augmenter avec l'âge, mais l'importance de l'augmentation restait dans la plage de variabilité individuelle. Ces modifications en fonction de l'âge étaient liées à des modifications de la fonction rénale, reflétées par des mesures de la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2).

Sexe

L'étude FLAGS n'a pas décelé de différences cliniquement significatives de sécurité entre les hommes (N=382) et les femmes (N=139).

Insuffisants rénaux (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.2)

La comparaison de 218 patients présentant une insuffisance rénale initiale légère (CLCR 51 à 80 ml/min) avec 297 patients présentant une fonction rénale initiale normale (CLCR >80 ml/min) traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine dans l'étude FLAGS n'a montré aucune différence cliniquement significative de sécurité entre les patients présentant une insuffisance rénale légère et les patients dont la fonction rénale était normale.

Dans une étude menée chez des insuffisants rénaux, les effets indésirables les plus fréquents rapportés sur tous les cycles et pour toutes les cohortes étaient la diarrhée (57,6 %), les nausées (42,4 %), les vomissements (36,4 %), la fatigue (33,3 %) et l'anémie (24,2 %). Dans cette étude, 7 patients présentant une insuffisance rénale modérée ont été traités avec Teysuno à la dose de 20 mg/m² deux fois par jour, tandis que 7 autres patients atteints d'insuffisance rénale sévère ont reçu Teysuno, à la dose de 20 mg/m² une fois par jour. Aucune toxicité dose-limitante n'est apparue au cours du Cycle 1 chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. L'incidence des effets indésirables à type d'affections hématologiques et du système lymphatique observée sur tous les cycles était respectivement de 28,6 % et 44,4 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Pour un patient de la cohorte insuffisance rénale sévère, la dose a été réduite à 13,2 mg/m² une fois par jour au début du Cycle 12 à la suite d'un effet indésirable (diarrhée de Grade 2) survenu au cours du Cycle 11.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été effectuée sur des patients pédiatriques avec Teysuno seul ou en combinaison avec le cisplatine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La plus forte dose unique de Teysuno administrée était 1400 mg. Le patient ayant reçu cette dose a développé une leucopénie (degré 3). Les manifestations de surdosage aigu rapportées sont les suivantes : nausée, vomissement, diarrhée, mucosite, irritation gastro-intestinale, saignement, dépression de la moelle osseuse et insuffisance respiratoire. La prise en charge médicale d'un surdosage doit comporter des interventions médicales classiques et de soutien visant à corriger les manifestations cliniques présentées par le patient et à prévenir leurs complications potentielles.

Aucun antidote connu n'est disponible en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antinéoplasiques, antimétabolites, code ATC : L01BC53.

Mécanisme d'action

Teysuno est un médicament anticancéreux oral de la famille des fluoropyrimidines. Il est composé d'une association de trois substances actives : le tégaruf qui, après absorption, est converti en 5-FU, une substance anticancéreuse ; le giméracil, un inhibiteur de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) qui empêche la dégradation du 5-FU par l'organisme ; l'otéracil, un inhibiteur de l'orotate phosphoribosyltransférase (OPRT) qui réduit l'activité du 5-FU sur la muqueuse gastro-intestinale normale. L'association tégaruf/giméracil/otéracil a été équilibrée selon un rapport molaire de 1/0,4/1 afin de maintenir l'exposition au 5-FU et donc de soutenir l'activité antitumorale, tout en réduisant la toxicité associée à l'administration du 5-FU seul.

Le tégaruf est un promédicament du 5-FU, doté d'une bonne biodisponibilité par voie orale. Après administration orale, le tégaruf est progressivement converti *in vivo* en 5-FU, principalement par l'activité enzymatique du CYP2A6 dans le foie. Le 5FU est métabolisé par la DPD, une enzyme hépatique. Le 5FU est activé au sein des cellules par phosphorylation en son métabolite actif, le 5-fluoro-désoxyuridine-monophosphate (FdUMP). Le FdUMP et le folate réduit sont liés à la thymidylate synthase, ce qui entraîne la formation d'un complexe ternaire qui inhibe la synthèse de l'ADN. En outre, le 5-fluoro-uridine-triphosphate (FUTP) est incorporé dans l'ARN, ce qui entraîne son blocage fonctionnel.

Le giméracil inhibe la métabolisation du 5-FU par inhibition réversible et sélective de la DPD, la principale enzyme impliquée dans la métabolisation du 5-FU, de manière à obtenir une concentration plasmatique plus élevée de 5-FU avec l'administration d'une dose moindre de tégaruf.

Dans les études sur l'animal, l'otéracil administré par voie orale était distribué à des concentrations élevées dans les tissus normaux du tractus gastro-intestinal alors qu'on constatait des concentrations nettement inférieures dans le sang et le tissu tumoral.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude de titration comparant la tolérabilité du 5-FU avec Teysuno et avec l'association tégaruf + giméracil (sans otéracil), il n'a pas été possible d'atteindre le niveau de dose de 25 mg/m² sans otéracil à cause de l'apparition de toxicités limitant la dose (diarrhée de degré 3 chez 2 patients, et arrêt cardio-respiratoire chez 1 patient) dans le groupe tégaruf + giméracil. Le profil pharmacocinétique du 5-FU était similaire avec ou sans otéracil.

Les valeurs de la concentration plasmatique maximale moyenne du 5-FU (C_{max}) et de la surface sous la courbe concentration/temps (ASC) étaient environ 3 fois plus élevées après administration de Teysuno qu'après administration de tégaruf seul, malgré l'administration d'une dose de Teysuno 16 fois inférieure (50 mg de tégaruf) à celle du tégaruf seul (800 mg) ; ces différences sont imputables à l'inhibition de la DPD par le giméracil. Le pic plasmatique d'uracile était observé 4 heures après l'administration, avec un retour à la concentration initiale environ 48 heures après l'administration, ce qui montre la réversibilité de l'inhibition de la DPD par le giméracil.

Une étude portant sur l'effet de Teysuno sur la repolarisation cardiaque chez des patients présentant un cancer avancé a atteint les critères de définition d'une étude négative selon les recommandations de l'International Conference on Harmonisation (ICH). Aucune relation régulière entre les valeurs absolues de l'intervalle QTcF ou de changements par rapport aux valeurs initiales et la concentration

plasmatique maximale des composants de Teysuno n'ont été constatés.

Efficacité et sécurité cliniques

Une étude de phase I a déterminé le protocole actuel en évaluant les cohortes suivantes : Teysuno et cisplatine 30 mg/m² et 60 mg/m² (les toxicités limitant la dose [TLD] observées étaient la fatigue, la diarrhée et la déshydratation) ; 25 mg/m² et 60 mg/m² ; 25 mg/m² et 75 mg/m². Malgré l'absence de TLD dans la dernière cohorte, la dose de cisplatine n'a pas été augmentée au-delà de 75 mg/m².

Dans l'étude FLAGS de phase III, aucune relation évidente entre d'une part l'ASC du 5-FU (groupe Teysuno + cisplatine) et la concentration en 5-FU (groupe 5-FU + cisplatine) au cours du cycle 1, et d'autre part les résultats d'efficacité de survie globale (SG) ou de survie sans progression (SSP) n'a été constatée.

Une étude de phase I a été menée dans le but de comparer la pharmacocinétique des composants de Teysuno et de leurs métabolites chez des patients cancéreux présentant une altération de la fonction rénale et chez des patients ayant une fonction rénale normale. Dans cette étude, l'activité antitumorale a été mesurée en fonction de la meilleure réponse globale. La meilleure réponse globale (évaluation par l'investigateur sur la base des critères RECIST) était une stabilité de la maladie chez la majorité des patients (70,4 %), et une progression de la maladie chez 29,6 % des patients. Aucune toxicité dose-limitante n'a été observée au cours du premier cycle de traitement.

Cancer gastrique avancé

Les résultats d'une étude clinique multicentrique, internationale (à l'exclusion de l'Asie), randomisée, contrôlée et ouverte de phase III (étude FLAGS) plaident en faveur de l'administration de Teysuno en combinaison avec le cisplatine pour le traitement des patients présentant un cancer gastrique avancé. Dans cette étude, 521 patients ont été randomisés dans un groupe de traitement avec Teysuno (25 mg/m² *per os* deux fois par jour pendant 21 jours, suivis d'une fenêtre thérapeutique de 7 jours) et le cisplatine (75 mg/m² par perfusion intraveineuse répétée toutes les 4 semaines), et 508 patients ont été randomisés dans un groupe de traitement avec le 5-FU (1000 mg/m²/24 heures par perfusion intraveineuse continue du Jour 1 au Jour 5, répétée toutes les 4 semaines) et le cisplatine (100 mg/m² par perfusion intraveineuse le Jour 1, répétée toutes les 4 semaines). Les caractéristiques des patients sont indiquées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Caractéristiques démographiques et initiales des patients de l'étude FLAGS

	Teysuno + cisplatine 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + cisplatine 100 mg/m ² (N=508)
Sexe, n (%)		
Homme	382 (73)	347 (68)
Femme	139 (27)	161 (32)
Âge, années		
Médiane (plage)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Type ethnique, n (%)		
Caucasien		
Noir ou afro-américain	447 (86)	438 (86)
Asiatique	5 (1.0)	7 (1.4)
Amérindien ou autochtone	4 (0.8)	4 (0.8)
d'Alaska	4 (0.8)	6 (1.2)
Autres	61 (12)	53 (10)
Statut de performance ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Site de la lésion primaire, n (%)		
Estomac	438 (84)	417 (82)
Jonction gastro-œsophagienne	82 (16)	88 (17)
Les deux	1 (0.2)	3 (0.6)
Maladie métastatique, n (%)		
≥2 sites métastatiques	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Pour le critère d'évaluation principal, la survie globale, Teysuno en combinaison avec le cisplatine était non inférieur au 5-FU en combinaison avec le cisplatine (voir Tableau 11). Au moment de

l'analyse primaire, le suivi médian pour la survie globale dans le groupe d'analyse complet était de 18,3 mois.

Tableau 11 : Survie globale et survie sans progression dans l'étude FFLAGS

Critère d'évaluation Population	Teysuno + cisplatine		5-FU + cisplatine		Rapport de risque (IC à 95 %)
	N	Médiane (IC à 95 %), mois	N	Médiane (IC à 95 %), mois	
Survie globale					
Intention de traiter	527	8,5 [7,9 ; 9,3]	526	7,9 [7,2 ; 8,5]	0,94 [0,82 ; 1,07]
Groupe d'analyse complet	521	8,6 [7,9 ; 9,5]	508	7,9 [7,2 ; 8,5]	0,92 [0,80 ; 1,05]
Survie sans progression					
Groupe d'analyse complet	521	4,8 [4,0 ; 5,5]	508	5,5 [4,4 ; 5,8]	0,99 [0,86 ; 1,14]

IC = intervalle de confiance ; Groupe d'analyse complet = tous les patients randomisés et traités, analysés comme affectés à un groupe (analyse primaire de la population)

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a abandonné l'obligation de soumettre les résultats des études avec Teysuno dans tous les sous-groupes de population pédiatrique pour l'adénocarcinome gastrique (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Cancer colorectal métastatique après passage à Teysuno lorsqu'il n'était pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiovasculaire

Lors d'une étude de cohorte européenne portant sur 200 patients qui sont passés d'un traitement à base de 5-FU ou de capécitabine à un traitement à base de Teysuno en raison d'une toxicité cardiaque, il y avait un sous-groupe de patients atteints de cancer colorectal métastatique (n=53). Dans ce sous-groupe de patients présentant un cancer colorectal métastatique, la majorité des patients (92%) ont supporté le passage au Teysuno et ont pu poursuivre le traitement, cela quelles que soit les combinaisons de traitement, avec une récurrence de la toxicité cardiaque (de grade 1) observée chez 8%. Suite à ce changement de traitement, 100% des patients ont pu parvenir au terme de la chimiothérapie prévue. En outre, chez les patients atteints de cancer colorectal avec maladie métastatique, la survie globale médiane a été de 26 mois (IC 95% : 22-31), avec un taux de survie à 5 ans de 12%.

Lors d'une étude de cohorte rétrospective portant sur 47 patients atteints de cancer colorectal métastatique du registre néerlandais des cancers colorectaux (PLCRC) qui sont passés au S-1 suite à un syndrome main-pied (n=36) ou à une toxicité cardiaque (n=10) induits par la capécitabine, le délai médian entre l'instauration du traitement par la capécitabine et la première progression documentée de la maladie après instauration du traitement par le S-1 a été de 414 jours (intervalle de confiance 95% : 332-568 jours).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) après administration unique et après administrations répétées de Teysuno en combinaison avec le cisplatine ont été évalués dans trois études. Dix-huit études pharmacocinétiques supplémentaires ont été menées en utilisant le protocole actuel en monothérapie. Toutes les études ont été menées sur des patients cancéreux.

Absorption

Après l'administration d'une dose unique de 50 mg de Teysuno (exprimée en contenu en tégarfure) chez l'homme (environ 30 mg/m² sur base de surface corporelle de 1,56 à 2,10 m² pour un patient typique ; N=14), le T_{max} médian pour les composants tégarfure, gimeracile et otéracile de Teysuno était

respectivement de 0,5, 1,0 et 2,0 heures ; l'ASC_{0-inf} moyenne \pm écart-type (E-T) et la C_{max} valaient 14595 ± 4340 ng.h/ml et 1762 ± 279 ng/ml pour le tégarfur, 1884 ± 640 ng.h/ml et 452 ± 102 ng/ml pour le giméracil, 556 ± 281 ng.h/ml et 112 ± 52 ng/ml pour l'otéracil. Le T_{max} médian du 5-FU était de 2,0 heures ; l'ASC_{0-inf} moyenne et la C_{max} valaient respectivement 842 ± 252 ng.h/ml et 174 ± 58 ng/ml. Les concentrations de tégarfur, de giméracil, d'otéracil et de 5-FU étaient quantifiables pendant les 10 heures qui suivaient l'administration. Avec l'administration de doses de 30 mg/m^2 , on atteignait les conditions d'état d'équilibre pour le tégarfur, le giméracil et l'otéracil au plus tard le Jour 8.

Après l'administration de doses répétées (30 mg/m^2 , exprimées en contenu en tégarfur, deux fois par jour pendant 14 jours ; N=10), les T_{max} médian du tégarfur, du giméracil et de l'otéracil étaient respectivement de 0,8, 1,0 et 2,0 heures ; les ASC_(0-12h) moyennes \pm ET et les C_{max} correspondantes valaient respectivement 19967 ± 6027 ng.h/ml et 2970 ± 852 ng/ml pour le tégarfur, 1483 ± 527 ng.h/ml et 305 ± 116 ng/ml pour le giméracil, et 692 ± 529 ng.h/ml et 122 ± 82 ng/ml pour l'otéracil. Le T_{max} médian du 5-FU était de 2,0 heures ; l'ASC_(0-12h) moyenne et la C_{max} valaient respectivement 870 ± 405 ng.h/ml et 165 ± 62 ng/ml.

L'administration de Teysuno après un repas entraînait une diminution de l'ASC_{0-inf} de l'otéracil d'environ 71 % et du giméracil d'environ 25 % par rapport à une administration à jeun. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) réduisait l'effet du repas sur le profil pharmacocinétique de l'otéracil, mais pas suffisamment pour annihiler l'effet de l'aliment. Après un repas, on observait une diminution de 15 % de l'ASC_{0-inf} du 5-FU par rapport à une administration à jeun, et l'exposition au tégarfur n'était pas modifiée par la présence d'aliments (démontrant l'absence d'effet de l'aliment).

L'ASC_{0-inf} et le C_{max} moyennes du 5-FU étaient environ 3 fois plus élevées après l'administration de Teysuno (50 mg exprimé en contenu en tégarfur) qu'après l'administration de tégarfur seul (800 mg), alors que les valeurs de l'ASC_{0-inf} et de la C_{max} du métabolite du 5-FU, l' α -fluoro- β -alanine (FBAL), étaient environ 15 à 22 fois inférieures après l'administration de Teysuno qu'après l'administration de tégarfur.

Le composant otéracil de Teysuno ne modifiait pas les profils pharmacocinétiques du 5-FU, du tégarfur, du giméracil, de la FBAL ou de l'uracile. Le composant giméracil ne modifie pas le profil pharmacocinétique du tégarfur.

Distribution

Les liaisons aux protéines de l'otéracil, du giméracil, du 5-FU et du tégarfur étaient respectivement de 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % et 52,3 %. La liaison aux protéines dans le sérum humain était indépendante de la concentration dans une plage de 0,1 à 1,0 $\mu\text{g/ml}$ pour l'otéracil, le giméracil et le 5-FU, et de 1,2 à 11,8 $\mu\text{g/ml}$ pour le tégarfur.

On ne dispose pas de données cliniques sur la distribution de composants radiomarqués de Teysuno. Bien qu'on ne dispose pas de données sur l'administration intraveineuse de Teysuno chez l'être humain, on peut estimer approximativement le volume de distribution sur la base du volume apparent de distribution et des données d'excrétion urinaire, comme valant respectivement 16 l/m^2 , 17 l/m^2 et 23 l/m^2 pour le tégarfur, le giméracil et l'otéracil.

Biotransformation

La principale voie de métabolisation du tégarfur est la conversion en 5-FU par le CYP2A6 hépatique. Le giméracil était stable dans un homogénat de foie humain (fraction S9) avec un sel de lithium de l'adénosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate (PAPS ; un co-facteur de la sulfotransférase) ou du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH). Sur la base des résultats des études *in vitro*, une partie de l'otéracil est dégradée de manière non enzymatique en 5-azauracile (5-AZU) par le liquide gastrique, et est ensuite convertie en acide cyanurique (AC) dans le tractus gastro-intestinal. Le 5-AZU et l'AC n'inhibent pas activité enzymatique de l'OPRT. Seule une faible partie de l'otéracil

est métabolisée dans le foie à cause de sa faible perméabilité.

Une évaluation *in vitro* avec des microsomes de foie humain a montré que le tégarfur, le giméracil et l'otéracil n'ont aucun effet inhibiteur significatif sur les activités enzymatiques des isoformes du cytochrome P450 testés (CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4).

Une évaluation *in vitro* avec des cultures primaires d'hépatocytes humains a montré que le tégarfur (0,7-70 µM), le giméracil (0,2-25 µM) et l'otéracil (0,04-4 µM) n'ont que ou pas effet inducteur sur les activités métaboliques du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4/5.

En utilisant les concentrations plasmatiques d'uracile pour évaluer l'activité de la DPD dans les études cliniques, aucune modification significative des concentrations plasmatiques d'uracile après l'administration d'une dose unique de 800 mg de tégarfur n'a été constatée. En revanche, l'administration d'une dose unique de 50 mg de Teysuno induisait une nette augmentation des concentrations plasmatiques d'uracile (réflétant l'inhibition de la DPD par le giméracil). Après une administration unique (50 mg) et des administrations répétées (30 mg/m² deux fois par jour) de Teysuno chez l'homme, on observait les concentrations maximales d'uracile reflétant l'inhibition de la DPD environ 4 heures après l'administration. Une inhibition similaire après une administration unique et après des administrations répétées a été observée. La concentration plasmatique d'uracile revenait au niveau initial environ 48 heures après l'administration, montrant la réversibilité de l'inhibition de la DPD par le giméracil.

Élimination

Chez l'homme, la demi-vie terminale d'élimination apparente ($T_{1/2}$) du 5-FU observée après l'administration de Teysuno (contenant du tégarfur, un promédicament du 5-FU) était plus longue (environ 1,6 à 1,9 heure) que celle antérieurement rapportée après administration intraveineuse de 5-FU (10 à 20 minutes). Après une administration unique de Teysuno, les valeurs de $T_{1/2}$ étaient de 6,7 à 11,3 heures pour le tégarfur, de 3,1 à 4,1 heures pour le giméracil, et de 1,8 à 9,5 heures pour l'otéracil.

Après une administration unique de Teysuno, environ 3,8 % à 4,2 % du tégarfur administré, 65 % à 72 % du giméracil administré et 3,5 % à 3,9 % de l'otéracil administré étaient excrétés inchangés dans l'urine. Parmi les métabolites, 9,5 % à 9,7 % du tégarfur administré était excrété dans l'urine sous forme de 5-FU et environ 70 % à 77 % sous forme de FBAL, représentant environ 83 % à 91 % de la dose de Teysuno administrée (tégarfur total + 5-FU + FBAL). Après l'administration de Teysuno, aucun effet du giméracil sur les clairances rénales du tégarfur, du FBAL et du 5-FU, par rapport à leurs clairances après l'administration de tégarfur seul n'a été observé.

Linéarité/non-linéarité

Dans une étude japonaise de phase I avec 5 groupes de dose, de 25 à 200 mg/corps, une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition au tégarfur, au giméracil et à l'otéracil a été constatée. Cependant, l'augmentation de l'exposition au 5-FU tend à être plus que proportionnelle à l'augmentation de la dose de tégarfur.

Pharmacocinétique dans les populations spéciales

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur les composants et les métabolites de Teysuno a évalué sur 315 patients l'influence de divers facteurs, notamment le sexe, l'âge, la présence d'aliment, le type ethnique (caucasien vs asiatique), la fonction rénale et la fonction hépatique. La fonction rénale, reflétée par la clairance de la créatinine, était le principal facteur qui affectait l'exposition au giméracil et au 5-FU. Une diminution de la fonction rénale induit une augmentation de l'exposition au 5-FU à l'état d'équilibre. Cette analyse a également montré que la tendance à la modification des paramètres pharmacocinétiques de Teysuno observée avec l'âge était liée à des modifications de la fonction rénale telle que mesurée par la clairance de la créatinine.

Insuffisance rénale

Une étude de phase I avec Teysuno en monothérapie a mesuré les paramètres pharmacocinétiques de ses composants et métabolites chez des patients normaux et des insuffisants rénaux. Les patients avec insuffisance rénale légère (CLCR 51 à 80 ml/min) qui recevaient la même dose en monothérapie de 30 mg/m² deux fois par jour (la dose maximale tolérée en monothérapie) que les patients avec fonction rénale normale (CLCR >80 ml/min) montraient une augmentation de l'ASC_{0-inf} moyenne du 5-FU, par rapport aux patients normaux. Les patients avec insuffisance rénale modérée (CLCR 30 à 50 ml/min) qui recevaient une dose réduite de 20 mg/m² deux fois par jour montraient une augmentation non significative de l'ASC_{0-inf} du 5-FU, par rapport au groupe normal. L'augmentation de l'exposition au 5-FU chez les patients avec insuffisance rénale légère observée dans cette étude et les résultats d'une simulation dans la population d'analyse pharmacocinétique semblent indiquer qu'une dose de Teysuno de 25 mg/m² deux fois par jour chez les patients avec insuffisance rénale légère permet d'obtenir une concentration plasmatique de 5-FU similaire à celle obtenue chez les patients avec fonction rénale normale qui reçoivent 30 mg/m² deux fois par jour en monothérapie, et également chez les patients avec insuffisance rénale modérée qui reçoivent 20 mg/m² deux fois par jour.

Après administration d'une dose réduite à 20 mg/m² une fois par jour de Teysuno, dans le groupe des insuffisants rénaux sévère (CRCL < 30 ml/min), les valeurs de AUC_{0-inf} du 5-FU après administration d'une dose unique et de l' AUC_{0-t} après administration répétée étaient environ le double de celles observées dans le groupe avec fonction rénale normale recevant 30 mg/m² deux fois par jour. Par conséquent, l'exposition quotidienne au 5-FU devrait s'avérer comparable dans ces groupes, l'exposition quotidienne chez les patients avec insuffisance rénale sévère reposant sur l'administration de Teysuno une fois par jour, alors que l'exposition quotidienne au 5-FU chez les patients avec fonction rénale normale est basée sur l'administration de Teysuno deux fois par jour. Cependant, il faut noter que l'exposition au 5-FU peut être variable et augmentée de façon inattendue chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère en raison de l'impact des fluctuations de la fonction rénale de ces patients.

Insuffisance hépatique

On n'observait aucune différence significative des ASC du 5-FU, du tégarfur, du giméracil et de l'otéracil après une administration unique ou des administrations répétées de Teysuno à la dose de 30 mg/m² deux fois par jour chez les patients avec insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, par rapport aux patients avec fonction hépatique normale. Après l'administration d'une dose unique, on a constaté une diminution statistiquement significative de la C_{max} du 5-FU dans le groupe avec insuffisance hépatique grave, par rapport au groupe normal, mais cette différence n'était pas observée après l'administration de doses répétées.

Différences ethniques

Une étude de phase I a porté sur la pharmacocinétique de Teysuno en monothérapie chez des patients asiatiques (chinois/malais) et caucasiens (États-Unis). En concordance avec la moindre activité du CYP2A6 chez les asiatiques, l'ASC₀₋₁₂ du tégarfur était supérieure et le T_{1/2} était plus long dans le groupe asiatique, par rapport au groupe caucasien. Les valeurs de l'ASC₀₋₁₂ du giméracil et de l'uracile étaient comparables entre les deux groupes, ce qui semble indiquer que l'inhibition de la DPD était similaire dans le groupe asiatique et dans le groupe caucasien. On n'a pas observé de différences significatives entre les deux groupes pour l'exposition au 5-FU. L'ASC₀₋₁₂ de l'otéracil dans le groupe asiatique valait environ la moitié de celle du groupe caucasien ; cette différence n'était cependant pas statistiquement significative étant donné la grande variabilité individuelle.

Des études sur des patients japonais semblent indiquer un effet du polymorphisme du CYP2A6*4 sur les paramètres pharmacocinétiques de Teysuno. Bien que des variants du CYP2A6 soient associés à une variabilité pharmacocinétique du tégarfur, c'est l'ASC du giméracil, sensible à la fonction rénale, qui est le principal déterminant de la variabilité pharmacocinétique du 5-FU. Dans l'étude de phase III (FLAGS), l'ASC du tégarfur était significativement plus élevée chez les patients porteurs de l'allèle CYP2A6*4 ; on ne constatait cependant pas de différences significatives pour l'ASC du 5-FU et pour

l'incidence des effets indésirables. Les différences de polymorphisme du CYP2A6 entre populations asiatique et occidentale ne semblent donc pas être des déterminants essentiels de différences de DMT entre populations. Cependant, des données limitées disponibles sur le génotype CYP2A6*4/*4 chez des patients japonais traités avec Teysuno semblent indiquer une diminution significative des concentrations de 5-FU dans cette sous-population. Aucune recommandation de dose ne peut être fournie pour cette sous-population. Cet allèle CYP2A6*4 est peu fréquent dans la population caucasienne.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec Teysuno sur des patients pédiatriques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicité sur le rat, le chien et le singe, l'administration de doses répétées induisait des modifications typiquement associées à un anticancéreux exerçant des effets cytotoxiques sur des populations de cellules à division rapide : anémie, diminution de la fonction immunitaire et de la fonction digestive, interruption de la spermatogenèse et atrophie des organes reproducteurs mâles et femelles.

Le traitement avec Teysuno provoquait diverses lésions cutanées chez le rat (kératose des coussinets des pattes et de la queue) et le chien (croûtes et érosions de la peau). En outre, l'administration de doses répétées induisait une hyperpigmentation de la peau et des yeux ainsi que de l'opacité cornéenne chez le chien, et de la cataracte chez le rat. Ces modifications étaient réversibles.

Teysuno ne semble pas affecter la fertilité des rats des deux sexes ; cependant, une administration à tout moment après la conception provoquait diverses anomalies fœtales externes, viscérales et squelettiques chez le rat et le lapin. Il existe donc un risque élevé de toxicité pour le développement aux doses cliniques, principalement à cause du tégaruf (5-FU) et, dans une moindre mesure, à l'otéracil.

Teysuno n'était pas carcinogène chez le rat et la souris. Teysuno s'est avéré non mutagène lors du test de Ames *in vitro*. Teysuno était clastogène *in vitro* sur les cellules de poumon de hamster chinois et faiblement clastogène *in vivo* sur la moelle osseuse de souris.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Lauryl sulfate de sodium
Talc

Encre pour impression

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune E172
Carmin d'indigo (E132)
Cire de carnauba
Gomme laque blanche
Monooléate de glycéryle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées opaques en PCTFE/PVC/Al contenant chacune 14 gélules. Chaque conditionnement contient 42 gélules, 84 gélules ou 126 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Se laver les mains après la manipulation des gélules.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nordic group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 mars 2011
Date de dernier renouvellement : 19 novembre 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tleysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 20 mg de tégarfur (tegarfur), 5,8 mg de gimeracil (gimeracil) et 15,8 mg d'otéracil (oteracil) (sous forme monopotassique).

Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 93,6 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule dure (gélule).

Le corps de la gélule est blanc opaque et sa tête blanche opaque comporte l'inscription "TC442" en gris.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tleysuno est indiqué chez l'adulte :

- pour le traitement du cancer gastrique avancé en combinaison avec le cisplatine (voir rubrique 5.1).
- en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatin ou l'irinotécan, avec ou sans bevacizumab, pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique chez qui il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiovasculaire survenus en situation adjuvante ou métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tleysuno ne doit être prescrit que par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des antinéoplasiques pour le traitement des patients cancéreux.

Une ordonnance de médicaments antiémétiques et antidiarrhéiques devra être remise aux patients à leur sortie de l'hôpital.

La surface corporelle du patient (SC) doit être recalculée et la dose de Tleysuno doit être ajustée en conséquence si le poids du patient augmente ou diminue de $\geq 10\%$ par rapport au calcul précédent de la SC et si la modification du poids n'est clairement pas reliée à une rétention hydrique.

Posologie

Cancer gastrique avancé lors d'administration en association avec le cisplatine

La posologie standard recommandée pour Tleysuno en combinaison avec le cisplatine est de 25 mg/m^2 (exprimée en contenu en tégarfur) deux fois par jour, matin et soir, pendant 21 jours consécutifs, suivis par une fenêtre thérapeutique de 7 jours (1 cycle de traitement). Ce cycle de traitement est répété toutes les 4 semaines.

Les Tableaux 1 et 2 présentent respectivement les doses standard et réduite de Tleysuno et de cisplatine, et les calculs de la posologie de Tleysuno administré en combinaison avec le cisplatine en

fonction de la surface corporelle.

La posologie de cisplatine recommandée pour ce protocole est une perfusion intraveineuse de 75 mg/m² toutes les 4 semaines. L'administration du cisplatine doit être arrêtée après 6 cycles, sans arrêter l'administration de Teysuno. Si l'administration du cisplatine est arrêtée avant 6 cycles, l'administration du Teysuno seul ne peut être reprise que lorsque les critères de reprise de l'administration sont réunis.

Les patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et il convient de procéder fréquemment à des analyses biologiques, notamment hématologiques, de la fonction hépatique, de la fonction rénale et des électrolytes sériques. Il faut arrêter le traitement en cas de progression de la maladie ou de toxicité intolérable.

Se reporter au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du cisplatine pour le prétraitement d'hyperhydratation.

Posologies de Teysuno dans le cancer gastrique avancé

Tableau 1 : Dose standard et réductions de dose pour Teysuno et/ou pour le cisplatine *dans le cancer gastrique avancé*

Médicament	Dose standard (mg/m ²)		Réduction de dose 1 (mg/m ²)		Réduction de dose 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
et/ou					
Cisplatine	75	→	60	→	45

^a Exprimée en contenu en tégarfur.

Calculs de la dose de Teysuno dans le cancer gastrique avancé

Tableau 2 : Calculs de la dose standard et de la dose réduite en fonction de la surface corporelle (m²) dans le cancer gastrique avancé

Dose de Teysuno	Chaque dose en mg (chaque administration) ^a	Dose quotidienne totale en mg ^a	Nombre de gélules pour chaque administration (2 administrations/jour)	
Dose standard^a : 25 mg/m²			Gélule à 15 mg ^a (brune/blanche)	Gélule à 20 mg ^a (blanche)
SC ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
SC = 2,10 - 2,29 m ²	55	110	1	2
SC = 1,90 - 2,09 m ²	50	100	2	1
SC = 1,70 - 1,89 m ²	45	90	3	0
SC = 1,50 - 1,69 m ²	40	80	0	2
SC = 1,30 - 1,49 m ²	35	70	1	1
SC ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Première réduction de dose^a : à 20 mg/m²				
SC ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
SC = 1,88 - 2,12 m ²	40	80	0	2
SC = 1,63 - 1,87 m ²	35	70	1	1
SC = 1,30 - 1,62 m ²	30	60	2	0
SC ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Deuxième réduction de dose^a : à 15 mg/m²				
SC ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
SC = 1,67 - 2,16 m ²	30	60	2	0
SC = 1,30 - 1,66 m ²	20	40	0	1
SC ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
Calculer la SC avec 2 décimales.				
^a Exprimée en contenu en tégarfur.				

Cancer colorectal métastatique, en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan, avec ou sans bevacizumab, chez les patients chez qui il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiaque

La dose proposée en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique est de 30 mg/m² deux fois par jour aux jours 1 à 14 avec une pause d'une semaine (\pm bevacizumab 7,5 mg/kg au jour 1). Pour le traitement combiné (avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan), la dose recommandée est de 25 mg/m² deux fois par jour aux jours 1 à 14 suivis d'une pause d'une semaine.

Posologies de Teysuno dans le cancer colorectal métastatique

Tableau 3a : Dose standard et réductions de dose pour Teysuno en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique

Médicament	Dose standard (mg/m²)		Réduction de dose 1 (mg/m²)		Réduction de dose 2 (mg/m²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a

^a Exprimée en contenu en tégarfure.

Tableau 3b : Dose standard et réductions de dose pour Teysuno en traitement combiné dans le cancer colorectal métastatique

Médicament	Dose standard (mg/m²)		Réduction de dose 1 (mg/m²)	
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,c}	
et/ou				
Oxaliplatin ^{b,c,d}	130	→	100 ^e	
Irinotécan ^{c,d}	150-225 ^f	→	g	

^a Exprimée en contenu en tégarfure.

^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. Oncology. 2011;81(2):65-72.

^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. Acta Oncol. 2016;55(7):881-885.

^d Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multicentre retrospective observational cohort study. *Manuscrit soumis en 2021*.

^e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):376-388.

^f Bien que la dose optimale d'irinotécan ne soit pas connue et qu'il soit utilisé en association avec Teysuno à des doses de 150-225 mg/m², l'expérience la plus pertinente concerne l'administration d'irinotécan à des doses de 180-200 mg/m².

^g Il n'est pas possible de fournir de recommandation et la réduction de dose dépendra de la dose initiale.

Calculs de la dose de Teysuno dans le cancer colorectal métastatique

Tableau 4 : Calculs de la dose standard et de la dose réduite en fonction de la surface corporelle (m²) dans le cancer colorectal métastatique

Dose de Teysuno	Chaque dose en mg (chaque administration)^a	Dose quotidienne totale en mg^a	Nombre de gélules pour chaque administration (2 administrations/jour)	
Dose standard^a : 30 mg/m²			Gélule à 15 mg^a (brune/blanche)	Gélule à 20 mg^a (blanche)
SC \geq 2,30 m ²	70	140	2	2

SC = 2,10 - 2,29 m ²	65	130	3	1
SC = 1,90 - 2,09 m ²	60	120	0	3
SC = 1,70 - 1,89 m ²	55	110	1	2
SC = 1,50 - 1,69 m ²	50	100	2	1
SC = 1,30 - 1,49 m ²	40	80	0	2
SC ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Première réduction de dose^a : à 25 mg/m²[#]				
SC ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
SC = 2,10 - 2,29 m ²	55	110	1	2
SC = 1,90 - 2,09 m ²	50	100	2	1
SC = 1,70 - 1,89 m ²	45	90	3	0
SC = 1,50 - 1,69 m ²	40	80	0	2
SC = 1,30 - 1,49 m ²	35	70	1	1
SC ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Deuxième réduction de dose^a : à 20 mg/m²				
SC ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
SC = 1,88 - 2,12 m ²	40	80	0	2
SC = 1,63 - 1,87 m ²	35	70	1	1
SC = 1,30 - 1,62 m ²	30	60	2	0
SC ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Calculer la SC avec 2 décimales.				
^a Exprimée en contenu en tégarfure.				
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 est la dose standard lors de traitement combiné avec l'oxaliplatin ou l'irinotécan				

Ajustements en cours de traitement

Généralités

La toxicité due à l'administration de Teysuno doit être prise en charge par un traitement symptomatique et/ou une interruption du traitement, ou par une réduction de la posologie. Les patients qui prennent Teysuno doivent être informés des risques et qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition d'une toxicité modérée ou grave.

Les doses non prises pour cause de toxicité ne doivent pas être compensées ; si un patient vomit après la prise d'une dose, cette dose ne doit pas être remplacée.

Si une réduction de dose de Teysuno a été effectuée, il ne faut pas augmenter ultérieurement la dose.

Critères de modification de la dose de Teysuno

Les modifications de la dose pour cause de toxicité doivent être effectuées conformément aux Tableaux 1, 3, 5,6 et 7. En cas de toxicité, on peut procéder au maximum à deux réductions consécutives de dose pour chaque médicament, comme décrit dans le Tableau 1 dans le cancer gastrique avancé et dans le Tableau 3 dans le cancer colorectal métastatique. Chaque réduction de dose correspond à une réduction de posologie d'environ 20-25 %.

Dans le cas d'un cancer gastrique avancé, se reporter au Tableau 2 pour des instructions détaillées sur le nombre de gélules à administrer pour chaque niveau de dose.

Dans le cas d'un cancer colorectal métastatique, se reporter au Tableau 4 pour des instructions détaillées sur le nombre de gélules à administrer pour chaque niveau de dose. Les critères minimaux pour la reprise du traitement avec Teysuno sont présentés dans le Tableau 8.

Lors d'utilisation en combinaison avec le cisplatine, les modifications de la dose de Teysuno pour cause de toxicité peuvent être effectuées de deux manières.

Pendant un cycle de traitement de 4 semaines

Teysuno ne doit être administré que du Jour 1 au Jour 21 de chaque cycle ; autrement dit, l'administration doit être suspendue du Jour 22 au Jour 28 du cycle. Ne pas compenser les jours d'omission du traitement pour cause de toxicité.

Pendant un cycle de traitement, il faut ajuster la posologie de chaque médicament individuel considéré comme responsable d'une toxicité, dans la mesure où il est possible d'effectuer la distinction. Si les deux médicaments sont considérés comme responsables de la toxicité ou s'il n'est pas possible d'effectuer une distinction, il convient de réduire la posologie des deux médicaments en respectant le protocole de réduction de dose recommandé.

Au début des cycles de traitement suivants

S'il est nécessaire de différer un traitement avec Teysuno ou le cisplatine, il faut différer l'administration des deux médicaments jusqu'à ce que les critères de reprise du traitement soient réunis, à moins que l'administration d'un des médicaments soit définitivement arrêtée.

Modifications de la dose de Teysuno pour cause d'effets indésirables, à l'exception des toxicités hématologiques et rénales

Tableau 5 : Protocole de réduction de la dose de Teysuno pour cause de toxicités liées au traitement, à l'exception des toxicités hématologiques et rénales

Degré de toxicité ^a	Modification de la dose de Teysuno au cours d'un cycle de traitement de 21 jours	Ajustement de la dose de Teysuno pour l'administration suivante/cycle suivant
Degré 1		
Toute apparition	Poursuivre le traitement au même niveau de dose	Aucun
Degré 2^{b,c}		
Toute apparition	Suspendre le traitement jusqu'au degré 0 ou 1	Aucun
Degré 3 ou supérieur^c		
Première apparition	Suspendre le traitement jusqu'au degré 0 ou 1	Réduire de 1 niveau de dose par rapport au niveau précédent
Deuxième apparition	Suspendre le traitement jusqu'au degré 0 ou 1	Réduire de 1 niveau de dose par rapport au niveau précédent
Troisième apparition	Arrêter le traitement	Arrêter le traitement

^a Selon les critères de terminologie standard pour les événements indésirables (CTCAE) du Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0.

^b En cas de nausée et/ou de vomissement de degré 2, il convient d'optimiser le traitement antiémétique avant de suspendre l'administration de Teysuno.

^c À la discrétion du médecin traitant, les patients peuvent poursuivre le traitement sans réduction de la dose ou suspension du traitement pour cause d'effets indésirables (indépendamment du degré), dans la mesure où ces effets indésirables sont considérés comme peu susceptibles de devenir graves ou de menacer le pronostic vital (par exemple une alopecie, des troubles de la fonction sexuelle et une sécheresse de la peau).

Modifications de dose en cas de toxicité rénale

Pour chaque cycle, il convient de déterminer la clairance de la créatinine (CLCR) avant le début du traitement le Jour 1.

Tableau 6 : Modification de la dose de Teysuno et du cisplatine en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine au début d'un cycle de traitement

Clairance de la créatinine	Modification de la dose de Teysuno au début du cycle de traitement	Modification de la dose de cisplatine au début du cycle de traitement
≥ 50 ml/min	Aucune modification de dose	Aucune modification de dose
30 à 49 ml/min	Commencer le traitement avec un niveau de dose réduit	Commencer l'administration du cisplatine avec une réduction de dose de 50 % par rapport au cycle précédent
< 30 ml/min ^a	Suspendre le traitement jusqu'à ce que le critère de reprise (≥30 ml/min) soit atteint, puis reprendre le traitement avec un niveau de dose réduit.	Suspendre l'administration du cisplatine jusqu'à ce que le critère de reprise (≥30 ml/min) soit atteint, puis reprendre le traitement avec une réduction de dose de 50 % par rapport au cycle précédent

^a En présence d'une CRCL < 30 ml/min, le traitement avec Teysuno n'est pas recommandé à moins que les bénéfices associés à celui-ci l'emportent clairement sur les risques. Se reporter à *Modifications de dose pour les populations spéciales / Insuffisance rénale* pour des instructions détaillées.

Modifications de dose en cas de toxicité hématologique

Tableau 7 : Toxicités hématologiques nécessitant une suspension du traitement avec Teysuno

Unités	Neutrophiles	Plaquettes	Hémoglobine	Modification de la dose de Teysuno
UI	<0,5 x 10 ⁹ /l	<25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Suspendre le traitement jusqu'à ce que le critère de reprise soit atteint (voir le Tableau 8), puis reprendre le traitement avec un niveau de dose réduit.

Critères de reprise du traitement avec Teysuno

Tableau 8 : Critères minimaux de reprise d'un traitement avec Teysuno après une suspension pour cause de toxicité

Non hématologiques	Hématologiques
Valeur initiale ou degré 1	Numération plaquettaire ≥100 x 10 ⁹ /l
Clairance de la créatinine calculée ≥30 ml/min ^a	Neutrophiles ≥1,5 x 10 ⁹ /l
	Hémoglobine ≥6,2 mmol/l

La CLCR doit être calculée au début de chaque cycle avant le début de l'administration de Teysuno le Jour 1.

^a En présence d'une CRCL < 30 ml/min, le traitement avec Teysuno n'est pas recommandé à moins que les bénéfices associés à celui-ci l'emportent clairement sur les risques. Se reporter à *Modifications de dose pour les populations spéciales / Insuffisance rénale* pour des instructions détaillées.

Modifications de dose pour les populations spéciales

Insuffisance rénale

- Insuffisance rénale légère (CLCR 51 à 80 ml/min)

Aucun ajustement de la dose standard n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.2).

- Insuffisance rénale modérée (CLCR 30 à 50 ml/min)

La dose standard recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée est de 20 mg/m² deux fois par jour (exprimée en contenu en tégarfure) (voir rubriques 4.8 et 5.2).

- Insuffisance rénale grave (CLCR inférieure à 30 ml/min)

Bien que l'exposition quotidienne attendue au 5-FU chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère traités à la dose de 20 mg/m² une fois par jour semble devoir être assez comparable à celle de patients ayant une fonction rénale normale traités à la dose de 30 mg/m² deux fois par jour (voir rubrique 5.2), l'administration de Teysuno n'est pas recommandée en raison de l'incidence potentiellement plus élevée d'effets indésirables à type d'affections hématologiques et du système lymphatique, à moins que les bénéfices l'emportent clairement sur les risques (voir rubriques 4.4 et 4.8).

On ne dispose pas de données sur l'administration de Teysuno chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant un recours à la dialyse (voir rubrique 4.3).

Patients âgés

Pour les deux indications, aucun ajustement de la dose standard n'est recommandé chez des patients d'un âge ≥ 70 ans (voir rubrique 4.8).

Pour les patients âgés, plus vulnérables, en cas de cancer colorectal métastatique **et lorsqu'il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiaque**, la dose recommandée est de 20 mg/m² (exprimée en contenu en tégarfure) deux fois par jour, matin et soir, pendant 14 jours consécutifs, suivis d'une pause de 7 jours, en association avec une dose réduite d'oxaliplatin (100 mg/m² au jour 1 d'un cycle de 3 semaines).

Insuffisance hépatique

Pour les deux indications, aucun ajustement de la dose standard n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Type ethnique

Pour les deux indications, aucun ajustement de la dose standard n'est recommandé pour les patients de type asiatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Teysuno n'ont pas été établies pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. En conséquence, ne pas administrer Teysuno à des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Les gélules doivent être prises par la bouche avec de l'eau au moins 1 heure avant ou 1 heure après un repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'une des substances actives (tégarfure, gimeracil et otéracil) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Antécédents de réactions graves et inattendues à un traitement par la fluoropyrimidine.
- Déficit complet connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4).
- Grossesse et allaitement.
- Dépression médullaire sévère (leucopénie, neutropénie ou thrombopénie sévère ; voir rubrique 4.2, Tableau 7).
- Insuffisance rénale terminale nécessitant un recours à la dialyse.
- Co-administration d'autres fluoropyrimidines avec Teysuno.
- Traitement récent ou concomitant par la brivudine (voir rubriques 4.4 et 4.5 concernant les interactions médicamenteuses).
- Contre-indications du cisplatine, de l'oxaliplatine, de l'irinotecan et du bevacizumab : se reporter aux RCP correspondants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les toxicités limitant la dose sont notamment la diarrhée et la déshydratation. La plupart des effets indésirables sont réversibles et peuvent être pris en charge par un traitement symptomatique, par une interruption de l'administration, ou par une réduction de la posologie.

Insuffisance médullaire

On a rapporté une dépression médullaire liée au traitement chez les patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine, avec, notamment, neutropénie, leucopénie, thrombopénie, anémie et pancytopénie. Les patients dont la numération leucocytaire est basse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour les infections et le risque d'autres complications de la neutropénie, et traités en cas d'indication médicale (par ex. avec des antibiotiques, du facteur stimulant les colonies de granulocytes [G-CSF]). Les patients dont la numération plaquettaire est basse présentent une augmentation du risque d'hémorragie et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. La dose doit être modifiée comme recommandé dans la rubrique 4.2.

Réactivation d'hépatite B

L'administration de Teysuno à des patients porteurs du virus de l'hépatite B négatifs pour l'antigène HBc et positifs pour les anticorps HBc ou négatifs pour l'antigène HBs et positifs pour les anticorps HBs peut engendrer une réactivation de l'hépatite B.

Les patients doivent être testés pour l'infection par le VHB avant l'instauration du traitement par Teysuno. Il convient de consulter des spécialistes des maladies hépatiques et du traitement de l'hépatite B avant l'instauration du traitement chez les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (y compris ceux souffrant de maladie active), ainsi que pour les patients chez qui les tests de dépistage de l'infection par le VHB deviennent positifs au cours du traitement. Les porteurs du

VHB qui nécessitent un traitement par Teysuno doivent être étroitement surveillés pour les signes et symptômes d'infection active par le VHB au cours du traitement et un suivi des tests de la fonction hépatique ou des marqueurs viraux est recommandé.

Diarrhée

Les patients présentant des diarrhées doivent faire l'objet d'une surveillance étroite ; en cas de déshydratation, administrer des solutions et des électrolytes. Administrer un traitement prophylactique de la diarrhée comme indiqué. Si une diarrhée survient, il convient d'instaurer précocement un traitement antidiarrhéique standard et d'administrer des solutions et des électrolytes par voie intraveineuse. En cas de diarrhée de degré 2 ou supérieur, ou si les symptômes persistent malgré un traitement adéquat, il faut suspendre l'administration ou ajuster la dose.

Déshydratation

Il convient de prévenir la déshydratation et tout déséquilibre électrolytique, ou de les corriger dès leur apparition. Les patients présentant anorexie, asthénie, nausée, vomissement, diarrhée, stomatite et obstruction gastro-intestinale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour les signes de déshydratation. La déshydratation doit être traitée de manière agressive par une réhydratation et d'autres mesures appropriées. En cas de déshydratation de degré 2 (ou supérieur), suspendre immédiatement le traitement et corriger la déshydratation. Ne pas reprendre le traitement avant que la déshydratation et ses causes sous-jacentes n'aient été corrigées ou soient correctement contrôlées. Si nécessaire, modifier la dose en cas d'effet indésirable se développant rapidement (voir rubrique 4.2).

Néphrotoxicité

Le traitement avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine peut être associé avec une diminution passagère de la filtration glomérulaire, provoquée principalement par des facteurs prérénaux (par ex. une déshydratation, un déséquilibre électrolytique, etc.). On a rapporté des effets indésirables de degré 3 ou supérieur comme une augmentation de la créatininémie, une diminution de la clairance de la créatinine, une néphropathie toxique et une insuffisance rénale aiguë chez des patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine (voir rubrique 4.8). Il convient de surveiller étroitement les paramètres de la fonction rénale afin de détecter précocement les modifications de celle-ci pendant le traitement (par ex. le taux sérique de créatinine, la CLCR). En cas de détérioration de la filtration glomérulaire, ajuster la dose de Teysuno et/ou du cisplatine conformément au Tableau 6, et instaurer des mesures de soutien appropriées (voir rubrique 4.2).

La déshydratation et la diarrhée peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité du cisplatine. Afin de réduire le risque de néphrotoxicité associée au traitement avec le cisplatine, procéder à une hyperhydratation (diurèse forcée) conformément au RCP du cisplatine.

Le giméracil augmente l'exposition au 5-fluorouracile (5-FU) par inhibition de la DPD, la principale enzyme de métabolisation du 5-FU. Le giméracil est éliminé principalement par le rein (voir rubrique 5.2) ; comme la clairance rénale du giméracil est diminuée chez les insuffisants rénaux, cela augmente l'exposition au 5-FU. On peut s'attendre à ce que les toxicités liées au traitement augmentent avec l'augmentation de l'exposition au 5-FU (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale sévère

Le traitement avec Teysuno est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de l'incidence potentiellement plus élevée d'effets indésirables à type d'affections hématologiques et du système lymphatique et de la possibilité d'une augmentation inattendue de l'exposition au 5-FU en raison des fluctuations de la fonction rénale chez ces patients, à moins que les bénéfices l'emportent clairement sur les risques (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Toxicité oculaire

Dans les études cliniques menées en Europe et aux États-Unis (UE/USA) sur des patients traités avec

Teysuno en combinaison avec le cisplatine, les troubles oculaires les plus fréquents liés au traitement étaient les troubles lacrymaux (8,8 %), notamment une augmentation du larmoiement, une sécheresse oculaire et une dacryosténose acquise (voir rubrique 4.8).

La plupart des réactions oculaires disparaissent ou s'améliorent avec la suspension de l'administration du médicament et un traitement approprié (instillation de larmes artificielles, collyre antibiotique, implantation de sondes en verre ou en silicium dans les points ou canaux lacrymaux, et/ou par l'utilisation de lunettes au lieu de lentilles de contact). Il convient de dépister précocement les réactions oculaires, notamment par une consultation ophtalmologique précoce en cas de trouble persistant ou de symptômes oculaires de réduction de la vision, par exemple un larmoiement ou des symptômes cornéens.

Se reporter au RCP du cisplatine pour les troubles oculaires associés au traitement avec le cisplatine.

Hyperammoniémie

Une hyperammoniémie a été observée avec Teysuno. Chez les patients qui développent des symptômes neurologiques inexplicables (comme une ataxie, une léthargie ou des modifications de l'état mental), les taux d'ammoniaque doivent être mesurés et une prise en charge clinique appropriée doit être mise en place. Si les symptômes neurologiques de l'hyperammoniémie s'aggravent jusqu'à une encéphalopathie hyperammoniémique, l'arrêt du traitement par Teysuno doit être envisagé.

Anticoagulants coumariniques

Pour les patients traités avec un coumarinique par voie orale, il convient de surveiller étroitement la réponse à l'anticoagulant (International Normalized Ratio pour le temps de prothrombine [INR] ou le temps de prothrombine [TP]) et d'ajuster la posologie de l'anticoagulant en fonction du résultat (voir rubrique 4.5). Lors des études cliniques sur des patients traités avec Teysuno, l'utilisation d'anticoagulants coumariniques a été associée à une augmentation de l'INR ainsi qu'à des saignements gastro-intestinaux, une tendance aux saignements, de l'hématurie et de l'anémie.

Brivudine

La brivudine ne doit pas être administrée de manière concomitante avec Teysuno. Des cas d'issue fatale ont été rapportés suite à une interaction avec la capécitabine. Une période minimum de 4 semaines doit être observée entre la fin du traitement par la brivudine et le début du traitement par Teysuno. Le traitement par la brivudine peut être débuté 24 heures après la dernière dose de Teysuno (voir rubriques 4.3 et 4.5).

En cas d'administration accidentelle de brivudine à des patients traités par Teysuno, des mesures correctives doivent être prises pour réduire la toxicité de Teysuno. Une hospitalisation immédiate est recommandée. Toutes les mesures doivent être prises pour prévenir les infections systémiques et la déshydratation.

Inducteurs de la DPD

Si un inducteur de la DPD était administré de manière concomitante avec Teysuno, l'exposition au 5-FU pourrait ne pas atteindre un niveau efficace. Comme on ne connaît actuellement aucun inducteur de la DPD, il n'est cependant pas possible d'évaluer l'interaction entre un inducteur de la DPD et Teysuno.

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) :

L'activité de la DPD détermine la vitesse du catabolisme du 5-fluorouracile (voir rubrique 5.2). Les patients atteints d'un déficit en DPD sont donc exposés à un risque accru de toxicité liée aux fluoropyrimidines, incluant par exemple la stomatite, la diarrhée, l'inflammation des muqueuses, la neutropénie et la neurotoxicité.

La toxicité liée au déficit en DPD survient généralement au cours du premier cycle de traitement ou

après une augmentation de la dose.

Déficit complet en DPD

Le déficit complet en DPD est rare (0,01 à 0,5 % de la population caucasienne). Les patients présentant un déficit complet en DPD sont exposés à un risque élevé de toxicité létale ou menaçant le pronostic vital et ne doivent pas recevoir Teysuno (voir rubrique 4.3).

Déficit partiel en DPD

Selon les estimations, le déficit partiel en DPD touche 3 à 9 % de la population d'origine caucasienne. Les patients souffrant d'un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru de toxicité grave et pouvant menacer le pronostic vital. Une réduction de la dose initiale doit être envisagée pour limiter cette toxicité. Le déficit en DPD doit être considéré comme un paramètre à prendre en compte conjointement avec d'autres mesures de routine pour la réduction de la dose. La réduction de la dose initiale peut avoir un impact sur l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicité grave, les doses suivantes peuvent être augmentées sous surveillance attentive.

Dépistage du déficit en DPD

Malgré les incertitudes concernant les méthodologies les plus adaptées pour le dépistage préalable à l'initiation du traitement, il est recommandé de procéder à des tests de phénotype et/ou de génotype avant d'instaurer le traitement par Teysuno. Une attention particulière devra être portée aux directives cliniques en vigueur.

Si cela n'a pas été fait précédemment, un dépistage est recommandé chez les patients chez qui le passage d'une autre fluoropyrimidine à Teysuno est envisagé en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiovasculaire, afin de déterminer si un phénotype et/ou un génotype DPD peut avoir joué un rôle dans le développement de la toxicité sous une autre fluoropyrimidine.

Caractérisation génotypique du déficit en DPD

Le dépistage de mutations rares du gène DPYD avant le traitement peut permettre d'identifier les patients présentant un déficit en DPD.

Les quatre variants du gène DPYD c.1905+1G>A [également appelée DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3 peuvent entraîner une absence totale ou une réduction de l'activité enzymatique de la DPD. D'autres variants rares peuvent également être associés à un risque accru de toxicité sévère ou menaçant le pronostic vital.

On sait que certaines mutations homozygotes et hétérozygotes combinées dans le locus du gène DPYD (par exemple, les combinaisons des quatre variants avec au moins un allèle de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) provoquent une absence totale ou quasi totale d'activité enzymatique de la DPD.

Les patients porteurs de certains variants hétérozygotes du gène DPYD (notamment les variants c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) présentent un risque accru de toxicité sévère lorsqu'ils sont traités par des fluoropyrimidines.

La fréquence du génotype hétérozygote c.1905+1G>A dans le gène DPYD chez les patients caucasiens est d'environ 1 %, 1,1 % pour c.2846A>T, 2,6 à 6,3 % pour les variants c.1236G>A/HapB3 et 0,07 à 0,1 % pour c.1679T>G.

Les données sur la fréquence des quatre variants du gène DPYD dans d'autres populations que la population caucasienne sont limitées. À ce jour, les quatre variants du gène DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont considérés comme pratiquement absents dans les populations d'origine africaine (afro-américaine) ou asiatique.

Caractérisation phénotypique du déficit en DPD

Le dosage sanguin d'uracile (U), substrat endogène de la DPD, dans le plasma avant le traitement est recommandé pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD.

Des concentrations élevées d'uracile avant le traitement sont associées à un risque accru de toxicité. Malgré les incertitudes sur les seuils d'uracile définissant un déficit complet et partiel en DPD, un taux d'uracile dans le sang ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml doit être considéré comme un signe de déficit partiel en DPD et associé à un risque accru de toxicité aux fluoropyrimidiniques. Un taux d'uracile dans le sang ≥ 150 ng/ml doit être considéré comme un signe de déficit complet en DPD et associé à un risque de toxicité aux fluoropyrimidiniques menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale.

Instabilité du microsatellite (MSI)

Teysuno n'a pas été évalué chez les patients ayant un cancer de l'estomac présentant une MSI. L'association entre une sensibilité au 5-FU et la MSI chez les patients ayant un cancer de l'estomac n'est pas claire et l'association entre Teysuno et la MSI dans le cancer de l'estomac n'est pas connue.

Intolérance/malabsorption du glucose/galactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose (rare), le déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Autres fluoropyrimidines à administration orale

On ne dispose d'aucune étude clinique comparant Teysuno à d'autres composés du 5-FU à administration orale. Teysuno ne peut donc pas être utilisé comme substitut d'autres composés du 5-FU à administration orale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été menée sur des patients adultes ou pédiatriques.

Brivudine

Une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre la brivudine et les fluoropyrimidines (par ex. capécitabine, 5-fluorouracile, tégarur) résultant de l'inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase par la brivudine, a été décrite. Cette interaction, qui entraîne l'augmentation de la toxicité fluoropyrimidique, est potentiellement fatale. En conséquence, la brivudine ne doit pas être administrée concomitamment avec Teysuno (voir rubriques 4.3 et 4.4). Une période minimum de 4 semaines doit être observée entre la fin du traitement par la brivudine et le début du traitement par Teysuno. Le traitement par brivudine peut être instauré 24 heures après la dernière dose de Teysuno.

Autres fluoropyrimidines

La co-administration d'autres fluoropyrimidines comme la capécitabine, le 5-FU, le tégarur ou la flucytosine peut entraîner des toxicités additives ; elle est donc contre-indiquée. Il est recommandé de respecter une phase d'élimination de minimum 7 jours entre l'administration de Teysuno et celle d'autres fluoropyrimidines. Si Teysuno doit être administré après une autre fluoropyrimidine, il convient de respecter la phase d'élimination indiquée dans le RCP de l'autre fluoropyrimidine.

Inhibiteurs du CYP2A6

Le CYP2A6 étant la principale enzyme responsable de la conversion de tégarur en 5-FU, il convient d'éviter la co-administration d'un inhibiteur connu du CYP2A6 et de Teysuno afin d'éviter une diminution de l'efficacité de Teysuno (voir rubrique 5.2).

Folinate/acide folinique

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation concomitante d'acide folinique et de Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Cependant, les métabolites du folinate/acide folinique forment une structure ternaire avec la thymidylate synthase et la fluorodésoxyuridine monophosphate (FdUMP), ce qui augmente potentiellement la cytotoxicité du 5-FU. Il convient de faire preuve de prudence car l'acide folinique est connu pour augmenter l'activité du 5-FU.

Nitro-imidazoles, notamment le méthronidazole et le misonidazole

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation concomitante de nitro-imidazoles et de Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Cependant, les nitro-imidazoles peuvent réduire la clairance du 5-FU et donc provoquer une augmentation du taux plasmatique de 5-FU. Il convient de faire preuve de prudence puisqu'une co-administration peut augmenter la toxicité de Teysuno.

Méthotrexate

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation concomitante de méthotrexate et de Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Cependant, le polyglutamate de méthotrexate inhibe la thymidylate synthase et la dihydrofolate réductase, ce qui augmente potentiellement la cytotoxicité du 5-FU. Il convient de faire preuve de prudence puisqu'une co-administration peut augmenter la toxicité de Teysuno.

Clozapine

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation concomitante de clozapine et de Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Cependant, à cause d'un risque d'effets pharmacodynamiques additifs (myélotoxicité), il convient de faire preuve de prudence parce qu'une co-administration peut augmenter le risque et la sévérité de la toxicité hématologique de Teysuno.

Cimétidine

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation concomitante de cimétidine et de Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Cependant, la co-administration peut diminuer la clairance et donc augmenter le taux plasmatique de 5-FU. Il convient de faire preuve de prudence puisqu'une co-administration peut augmenter la toxicité de Teysuno.

Anticoagulants coumariniques

Teysuno augmente l'activité des anticoagulants coumariniques. Il convient de faire preuve de prudence parce que la co-administration de Teysuno et d'un traitement anticoagulant avec un coumarinique peut augmenter le risque d'hémorragie (voir rubrique 4.4).

Phénytoïne

Les fluoropyrimidines peuvent augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne lors d'administration concomitante de phénytoïne, pouvant provoquer une toxicité de cette dernière. Il est conseillé de contrôler fréquemment la concentration sanguine/plasmatique de phénytoïne lors d'administration concomitante de Teysuno et de phénytoïne. Si nécessaire, ajuster la posologie de la phénytoïne conformément à son RCP. Prendre des mesures appropriées en cas de développement d'une toxicité de la phénytoïne.

Autres

Sur la base de données non cliniques, l'allopurinol peut réduire l'activité antitumorale en raison de la suppression de la phosphorylation du 5-FU. Il faut donc éviter de l'administrer de manière concomitante avec Teysuno.

Aliments

La prise de Teysuno avec un repas diminue l'exposition à l'otéracil et au giméracil, avec un effet plus marqué pour l'otéracil que pour le giméracil (voir rubrique 5.2). Le médicament doit être pris avec de l'eau au moins 1 heure avant ou 1 heure après un repas (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les hommes et les femmes

Il faut enjoindre les femmes en âge d'avoir des enfants de ne pas commencer une grossesse pendant le traitement avec ce médicament.

Des mesures contraceptives doivent être prises par les patients de sexe masculin pendant le traitement avec Teysuno et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

Des mesures contraceptives doivent être prises par les patientes de sexe féminin pendant le traitement avec Teysuno et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Teysuno est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Des cas d'anomalies fœtales ont été signalés. Les études menées sur l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction. Comme d'autres fluoropyrimidines, l'administration de Teysuno provoque une létalité embryonnaire et une tératogénicité chez l'animal (voir rubrique 5.3). Si une patiente devient enceinte pendant le traitement avec Teysuno, il faut arrêter le traitement, et le médecin doit informer la patiente des risques pour le fœtus. Envisager l'opportunité d'une consultation génétique.

Allaitement

Teysuno est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). On ignore si Teysuno ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/ toxicologiques obtenues par des études sur l'animal ont montré une excrétion de Teysuno ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3 pour des informations détaillées).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit interrompu au cours du traitement avec Teysuno.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de Teysuno en combinaison avec le cisplatine sur la fertilité chez l'humain. Des études non cliniques ont montré que Teysuno ne semble pas affecter la fertilité des rats des deux sexes (voir rubrique 5.3).

Se reporter au RCP du cisplatine pour les effets du cisplatine sur la fécondité, la grossesse et l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Teysuno a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ; la fatigue, les vertiges, une vision brouillée et la nausée sont des effets indésirables fréquemment rencontrés lors d'administration de Teysuno en combinaison avec le cisplatine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Teysuno en combinaison avec le cisplatine est essentiellement basé

sur les résultats d'une étude clinique menée sur 593 patients présentant un cancer gastrique avancé, traités avec ce protocole. On dispose également de données de pharmacovigilance portant sur plus de 866 000 patients asiatiques (principalement japonais).

Chez les 593 patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine, les effets indésirables graves les plus fréquents (degré 3 ou supérieur avec fréquence d'au moins 10 %) étaient la neutropénie, l'anémie et la fatigue.

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\,000$) et de fréquence inconnue (impossible à estimer sur la base des données disponibles). Les fréquences des effets très fréquents, fréquents et peu fréquents sont basées sur les résultats d'études cliniques menées sur 593 patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Les fréquences des effets indésirables médicalement pertinents rares et très rares sont des estimations basées sur le suivi de pharmacovigilance de 866 000 patients en Asie (principalement japonais) traités avec un protocole à base de Teysuno. Chaque effet indésirable est présenté uniquement dans la catégorie de sa fréquence la plus élevée, et au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont listés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 9 : Effets indésirables rapportés par gravité décroissante dans chaque groupe de fréquence

Classe de système d'organes ^a	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare/très rare
Infections et infestations			Septicémie neutropénique, choc septique, septicémie, infection, pneumonie, bactériémie, infection du tractus respiratoire, infection des voies respiratoires supérieures, pyélonéphrite aiguë, infection des voies urinaires, pharyngite, nasopharyngite, rhinite, infection dentaire, candidose, herpès buccal, panaris, furoncle	Réactivation d'hépatite B
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)			Hémorragie tumorale, douleur cancéreuse	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie	Neutropénie fébrile, lymphopénie	Pancytopenie, augmentation du temps de prothrombine, augmentation de l'International Normalized Ratio, hypoprothrombinémie, polynucléose, éosinophilie, hypoprothrombinémie, diminution du temps de prothrombine, leucocytose, éosinophilie, lymphocytose, diminution de la numération monocytaire, augmentation de la numération monocytaire, thrombocytémie	Coagulation intravasculaire disséminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Hémorragie surrénale	

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Déshydratation, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypoalbuminémie, hyperkaliémie	Hyperglycémie, augmentation du taux sanguin de la phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de la lactate déshydrogénase, hypophosphatémie, hypermagnésémie, goutte, hypoprotéinémie, hyperglobulinémie, hyperlipidémie, réduction de la consommation alimentaire	Hyperammoniémie
Affections psychiatriques		Insomnie	État confusionnel, agitation, trouble de la personnalité, hallucinations, dépression, anxiété, diminution de la libido, inhibition sexuelle	
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique	Vertiges, maux de tête, dysgeusie,	Accident vasculaire cérébral, infarctus cérébelleux, trouble vasculaire cérébral, convulsions, attaque ischémique, syncope, hémiplégie, aphasie, ataxie, encéphalopathie métabolique, perte de conscience, névrise acoustique, trouble de la mémoire, trouble de l'équilibre, somnolence, tremblements, ageusie, parosmie, sensation de brûlure, fourmillements	Leuco-encéphalopathie, anosmie
Affections oculaires		Trouble de la vision, trouble lacrymal, conjonctivite, trouble oculaire, pathologie de la cornée ^b	Allergie oculaire, ptose des paupières, érythème des paupières	

Classe de système d'organes ^a	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare/très rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Atteinte de l'audition, surdité	Vertiges, congestion de l'oreille, gêne de l'oreille	
Affections cardiaques			Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde aigu, épanchement péricardique, fibrillation atriale, angor, fibrillation cardiaque, tachycardie, palpitations	
Affections vasculaires		Hypotension, thrombose veineuse profonde, hypertension	Thrombose de l'artère iliaque, choc hypovolémique, thrombose artérielle de membre, thrombose, rougeur du visage, thrombose veineuse pelvienne, hypotension orthostatique, hématome, hyperémie, bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, épistaxis, hoquet, toux	Embolie pulmonaire, hémorragie du tractus respiratoire, dyspnée d'effort, douleur pharyngo-laryngée, rhinorrhée, érythème pharyngé, rhinite allergique, dysphonie, toux productive, congestion nasale	Pneumonie interstitielle
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissement, nausée, constipation	Hémorragie gastro-intestinale, stomatite, inflammation gastro-intestinale, flatulence, douleur abdominale, dysphagie, gêne abdominale, dyspepsie, sécheresse buccale	Perforation gastro-intestinale, œsophagite, infection gastro-intestinale, occlusion intestinale, obstruction gastro-intestinale, ascite, œdème des lèvres, spasme œsophagien, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, gastrite par reflux, fibrose rétropéritonéale, trouble gastro-intestinal, hémorragie anale, hémorroïdes, hypersécrétion salivaire, haut-le cœur, affection des glandes salivaires, chéilité, aérophagie, éructation, glossalgie, douleur buccale, fragilité dentaire	Pancréatite aiguë, iléite terminale
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie, augmentation du taux de lalanine aminotransférase, augmentation du taux de l'aspartate aminotransférase	Anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase	Insuffisance hépatique aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Syndrome d'erythrodysesthésie palmo-plantaire, rash, hyperpigmentation de la peau, sécheresse cutanée, prurit, alopecie	Éruption exfoliative, exfoliation de la peau, érythème nécrolytique migrateur, vésicules de sang, dermatite allergique, réaction cutanée, dermatite acnéiforme, érythème, tendance aux ecchymoses, purpura, hyperhidrose, transpiration nocturne, atrophie des ongles, trouble de la pigmentation, décoloration de la peau, hypertrichose	Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilité, pathologie unguéale
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleur musculo-squelettique	Crampes musculaires, arthralgie, douleur dans les membres, douleur dorsale, douleur cervicale, douleur osseuse, gonflement articulaire, gêne au niveau des membres, constriction musculaire, faiblesse musculaire	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale, augmentation de la créatininémie, diminution de la filtration glomérulaire, augmentation du taux d'urée sanguine	Néphropathie toxique, oligurie, hématurie, insuffisance rénale, pollakiurie, augmentation de la créatininémie, diminution de la créatininémie	

Classe de système d'organes ^a	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare/très rare
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction érectile, sensibilité mammaire, douleur au niveau des mamelons	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, asthénie	Inflammation des muqueuses, pyrexie, perte de poids, œdème périphérique, frissons	Défaillance multi-organique, diminution de l'indice fonctionnel, douleur, œdème, douleur thoracique, gêne dans le thorax, œdème généralisé, œdème de la face, gonflement local, œdème localisé, augmentation du poids, satiété précoce, sensation de froid, réaction au niveau du site d'injection, malaise	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Contusion, erreur de traitement médicamenteux	

^a Les événements indésirables des Recherches dans la classe de système d'organes ont été réaffectés en fonction de l'organe cible dans les classes de système d'organes cliniquement appropriées.
Différents termes préférentiels de MedDRA qui étaient considérés comme cliniquement similaires ont été regroupés sous un unique terme.

^b notamment défaut de l'épithélium cornéen, érosion de la cornée, lésion de la corné, opacification de la cornée, perforation de la cornée, kératite, kératite ponctuée, kératite ulcéратive, déficit en cellules souches limbiques, diminution de l'acuité visuelle, altération de la vision, vision trouble.

Autres études cliniques avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine

Bien que les études menées au Japon sur Teysuno en combinaison avec le cisplatine utilisaient des doses et des programmes d'administration différents du présent protocole, les profils de sécurité de ces études étaient similaires, avec, comme toxicités les plus fréquentes, les toxicités hématologiques, gastro-intestinales, la fatigue et l'anorexie.

Suivi de pharmacovigilance chez les patients présentant un cancer gastrique

Le profil de sécurité de Teysuno dans une étude de pharmacovigilance menée au Japon sur 4177 patients traités avec Teysuno pour cancer gastrique avancé était globalement similaire à celui observé avec le présent protocole et dans les études japonaises d'autorisation de mise sur le marché : les principales toxicités étaient la leucopénie, l'anorexie, ainsi que les nausées/vomissements.

Sécurité de Teysuno chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique chez qui il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiovasculaire

Parmi un sous-groupe de 53 patients atteints de cancer colorectal métastatique, dans une étude d'incidence portant sur 200 patients avec différentes tumeurs solides, la majorité (92%) des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant développé une toxicité cardiaque sous chimiothérapie à base de capécitabine ou de 5-FU ont pu passer en toute sécurité au S-1 et poursuivre le traitement, avec une récurrence de la toxicité cardiaque (de grade 1) observée chez 8%. Les autres événements indésirables au cours du traitement au S-1 parmi ce sous-groupe étaient une toxicité hématologique de grade 3-4 chez 8% d'entre eux et des événements indésirables non hématologiques de grade 2-4 chez 36% (neuropathie 15%, infection 7%, événement thromboembolique 6%, diarrhée 4%, nausées 2%, syndrome main-pied 2%).

Dans une étude rétrospective d'incidence portant sur 47 patients atteints de cancer colorectal métastatique issus du registre néerlandais des cancers colorectaux (PLCRC) passés au S-1 suite à un syndrome main-pied (n=36) ou à une toxicité cardiaque (n=10) induits par la capécitabine, la gravité du syndrome main-pied a diminué ou celui-ci a totalement guéri lors du traitement par le S-1, et aucun cas de récurrence de toxicité cardiaque n'a été rapporté chez les 10 patients passés au S-1 suite à des événements indésirables cardiaques.

Description de certains effets indésirables

Toxicité oculaire

Les termes décrivant les toxicités oculaires liées au traitement ont été combinés comme suit. Le seul effet indésirable de degré 3 ou supérieur était une réduction de l'acuité visuelle.

- Les troubles de la vision incluent les effets indésirables suivants : vision brouillée, diplopie, photopsie, diminution de l'acuité visuelle et cécité.
- Les troubles lacrymaux incluent les effets indésirables suivants : augmentation du larmoiement, sécheresse oculaire et dacryosténose acquise.
- Les troubles oculaires incluent les effets indésirables suivants : prurit oculaire, hyperémie oculaire, irritation des yeux, trouble oculaire et sensation de corps étranger au niveau des yeux.

Neuropathie

Une neuropathie centrale et périphérique a été rapportée chez des patients traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine. Le terme neuropathie périphérique inclut les effets indésirables rapportés suivants : neuropathie périphérique sensorielle, paresthésie, hypoesthésie, neuropathie périphérique, polyneuropathie, neurotoxicité et dysesthésie.

Populations spéciales

Patients âgés (voir rubrique 4.2)

La comparaison des données de sécurité entre 71 patients d'âge ≥ 70 ans (patients âgés) et 450 patients d'âge <70 ans traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine dans l'étude FFLAGS a montré que l'incidence de tous les effets indésirables de degré 3 ou supérieur (62 % vs 52 %) et de tous les effets indésirables graves (30 % vs 19 %), ainsi que le taux d'arrêt prématûr à cause d'effets indésirables de Teysuno et du cisplatine (21 % vs 12 %), étaient supérieurs chez les patients d'âge ≥ 70 ans. Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'exposition au 5-FU tendait aussi à augmenter avec l'âge, mais l'importance de l'augmentation restait dans la plage de variabilité individuelle. Ces modifications en fonction de l'âge étaient liées à des modifications de la fonction rénale, reflétées par des mesures de la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2).

Sexe

L'étude FFLAGS n'a pas décelé de différences cliniquement significatives de sécurité entre les hommes (N=382) et les femmes (N=139).

Insuffisants rénaux (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.2)

La comparaison de 218 patients présentant une insuffisance rénale initiale légère (CLCR 51 à 80 ml/min) avec 297 patients présentant une fonction rénale initiale normale (CLCR >80 ml/min) traités avec Teysuno en combinaison avec le cisplatine dans l'étude FFLAGS n'a montré aucune différence cliniquement significative de sécurité entre les patients présentant une insuffisance rénale légère et les patients dont la fonction rénale était normale.

Dans une étude menée chez des insuffisants rénaux, les effets indésirables les plus fréquents rapportés sur tous les cycles et pour toutes les cohortes étaient la diarrhée (57,6 %), les nausées (42,4 %), les vomissements (36,4 %), la fatigue (33,3 %) et l'anémie (24,2 %). Dans cette étude, 7 patients présentant une insuffisance rénale modérée ont été traités avec Teysuno à la dose de 20 mg/m² deux fois par jour, tandis que 7 autres patients atteints d'insuffisance rénale sévère ont reçu Teysuno, à la dose de 20 mg/m² une fois par jour. Aucune toxicité dose-limitante n'est apparue au cours du Cycle 1 chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. L'incidence des effets indésirables à type d'affections hématologiques et du système lymphatique observée sur tous les cycles était respectivement de 28,6 % et 44,4 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Pour un patient de la cohorte insuffisance rénale sévère, la dose a été réduite à 13,2 mg/m² une fois par jour au début du Cycle 12 à la suite d'un effet indésirable (diarrhée de

grade 2) survenu au cours du Cycle 11.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été effectuée sur des patients pédiatriques avec Teysuno seul ou en combinaison avec le cisplatine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La plus forte dose unique de Teysuno administrée était 1400 mg. Le patient ayant reçu cette dose a développé une leucopénie (degré 3). Les manifestations de surdosage aigu rapportées sont les suivantes : nausée, vomissement, diarrhée, mucosite, irritation gastro-intestinale, saignement, dépression de la moelle osseuse et insuffisance respiratoire. La prise en charge médicale d'un surdosage doit comporter des interventions médicales classiques et de soutien visant à corriger les manifestations cliniques présentées par le patient et à prévenir leurs complications potentielles.

Aucun antidote connu n'est disponible en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antinéoplasiques, antimétabolites, code ATC : L01BC53.

Mécanisme d'action

Teysuno est un médicament anticancéreux oral de la famille des fluoropyrimidines. Il est composé d'une association de trois substances actives : le tégarfur qui, après absorption, est converti en 5-FU, une substance anticancéreuse ; le giméracil, un inhibiteur de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) qui empêche la dégradation du 5-FU par l'organisme ; l'otéracil, un inhibiteur de l'orotate phosphoribosyltransférase (OPRT) qui réduit l'activité du 5-FU sur la muqueuse gastro-intestinale normale. L'association tégarfur/giméracil /otéracil a été équilibrée selon un rapport molaire de 1/0,4/1 afin de maintenir l'exposition au 5-FU et donc de soutenir l'activité antitumorale, tout en réduisant la toxicité associée à l'administration du 5-FU seul.

Le tégarfur est un promédicament du 5-FU, doté d'une bonne biodisponibilité par voie orale. Après administration orale, le tégarfur est progressivement converti *in vivo* en 5-FU, principalement par l'activité enzymatique du CYP2A6 dans le foie. Le 5FU est métabolisé par la DPD, une enzyme hépatique. Le 5FU est activé au sein des cellules par phosphorylation en son métabolite actif, le 5-fluoro-désoxyuridine-monophosphate (FdUMP). Le FdUMP et le folate réduit sont liés à la thymidylate synthase, ce qui entraîne la formation d'un complexe ternaire qui inhibe la synthèse de l'ADN. En outre, le 5-fluoro-uridine-triphosphate (FUTP) est incorporé dans l'ARN, ce qui entraîne son blocage fonctionnel.

Le giméracil inhibe la métabolisation du 5-FU par inhibition réversible et sélective de la DPD, la principale enzyme impliquée dans la métabolisation du 5-FU, de manière à obtenir une concentration plasmatique plus élevée de 5-FU avec l'administration d'une dose moindre de tégarfur.

Dans les études sur l'animal, l'otéracil administré par voie orale était distribué à des concentrations élevées dans les tissus normaux du tractus gastro-intestinal alors qu'on constatait des concentrations nettement inférieures dans le sang et le tissu tumoral.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude de titration comparant la tolérabilité du 5-FU avec Teysuno et avec l'association tégarf + giméracil (sans otéracil), il n'a pas été possible d'atteindre le niveau de dose de 25 mg/m² sans otéracil à cause de l'apparition de toxicités limitant la dose (diarrhée de degré 3 chez 2 patients, et arrêt cardio-respiratoire chez 1 patient) dans le groupe tégarf + giméracil . Le profil pharmacocinétique du 5-FU était similaire avec ou sans otéracil.

Les valeurs de la concentration plasmatique maximale moyenne du 5-FU (C_{max}) et de la surface sous la courbe concentration/temps (ASC) étaient environ 3 fois plus élevées après administration de Teysuno qu'après administration de tégarf seul, malgré l'administration d'une dose de Teysuno 16 fois inférieure (50 mg de tégarf) à celle du tégarf seul (800 mg) ; ces différences sont imputables à l'inhibition de la DPD par le giméracil . Le pic plasmatique d'uracile était observé 4 heures après l'administration, avec un retour à la concentration initiale environ 48 heures après l'administration, ce qui montre la réversibilité de l'inhibition de la DPD par le giméracil .

Une étude portant sur l'effet de Teysuno sur la repolarisation cardiaque chez des patients présentant un cancer avancé a atteint les critères de définition d'une étude négative selon les recommandations de l'International Conference on Harmonisation (ICH). Aucune relation régulière entre les valeurs absolues de l'intervalle QTcF ou de changements par rapport aux valeurs initiales et la concentration plasmatique maximale des composants de Teysuno n'ont été constatés.

Efficacité et sécurité cliniques

Une étude de phase I a déterminé le protocole actuel en évaluant les cohortes suivantes : Teysuno et cisplatine 30 mg/m² et 60 mg/m² (les toxicités limitant la dose [TLD] observées étaient la fatigue, la diarrhée et la déshydratation) ; 25 mg/m² et 60 mg/m² ; 25 mg/m² et 75 mg/m². Malgré l'absence de TLD dans la dernière cohorte, la dose de cisplatine n'a pas été augmentée au-delà de 75 mg/m².

Dans l'étude FLAGS de phase III, aucune relation évidente entre d'une part l'ASC du 5-FU (groupe Teysuno + cisplatine) et la concentration en 5-FU (groupe 5-FU + cisplatine) au cours du cycle 1, et d'autre part les résultats d'efficacité de survie globale (SG) ou de survie sans progression (SSP) n'a été constatée.

Une étude de phase I a été menée dans le but de comparer la pharmacocinétique des composants de Teysuno et de leurs métabolites chez des patients cancéreux présentant une altération de la fonction rénale et chez des patients ayant une fonction rénale normale. Dans cette étude, l'activité antitumorale a été mesurée en fonction de la meilleure réponse globale. La meilleure réponse globale (évaluation par l'investigateur sur la base des critères RECIST) était une stabilité de la maladie chez la majorité des patients (70,4 %), et une progression de la maladie chez 29,6 % des patients. Aucune toxicité dose-limitante n'a été observée au cours du premier cycle de traitement.

Cancer gastrique avancé

Les résultats d'une étude clinique multicentrique, internationale (à l'exclusion de l'Asie), randomisée, contrôlée et ouverte de phase III (étude FLAGS) plaident en faveur de l'administration de Teysuno en combinaison avec le cisplatine pour le traitement des patients présentant un cancer gastrique avancé. Dans cette étude, 521 patients ont été randomisés dans un groupe de traitement avec Teysuno (25 mg/m² *per os* deux fois par jour pendant 21 jours, suivis d'une fenêtre thérapeutique de 7 jours) et le cisplatine (75 mg/m² par perfusion intraveineuse répétée toutes les 4 semaines), et 508 patients ont été randomisés dans un groupe de traitement avec le 5-FU (1000 mg/m²/24 heures par perfusion intraveineuse continue du Jour 1 au Jour 5, répétée toutes les 4 semaines) et le cisplatine (100 mg/m² par perfusion intraveineuse le Jour 1, répétée toutes les 4 semaines). Les caractéristiques des patients sont indiquées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Caractéristiques démographiques et initiales des patients de l'étude FLAGS

	Teysuno + cisplatine 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + cisplatine 100 mg/m ² (N=508)
Sexe, n (%)		
Homme	382 (73)	347 (68)
Femme	139 (27)	161 (32)
Âge, années		
Médiane (plage)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Type ethnique, n (%)		
Caucasien		
Noir ou afro-américain	447 (86)	438 (86)
Asiatique	5 (1.0)	7 (1.4)
Amérindien ou autochtone	4 (0.8)	4 (0.8)
d'Alaska	4 (0.8)	6 (1.2)
Autres	61 (12)	53 (10)
Statut de performance ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Site de la lésion primaire, n (%)		
Estomac	438 (84)	417 (82)
Jonction gastro-œsophagienne	82 (16)	88 (17)
Les deux	1 (0.2)	3 (0.6)
Maladie métastatique, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥2 sites métastatiques	340 (65)	327 (64)

Pour le critère d'évaluation principal, la survie globale, Teysuno en combinaison avec le cisplatine était non inférieur au 5-FU en combinaison avec le cisplatine (voir Tableau 11). Au moment de l'analyse primaire, le suivi médian pour la survie globale dans le groupe d'analyse complet était de 18,3 mois.

Tableau 11 : Survie globale et survie sans progression dans l'étude FLAGS

Critère d'évaluation Population	Teysuno + cisplatine		5-FU + cisplatine		Rapport de risque (IC à 95 %)
	N	Médiane (IC à 95 %), mois	N	Médiane (IC à 95 %), mois	
Survie globale					
Intention de traiter	527	8,5 [7,9 ; 9,3]	526	7,9 [7,2 ; 8,5]	0,94 [0,82 ; 1,07]
Groupe d'analyse complet	521	8,6 [7,9 ; 9,5]	508	7,9 [7,2 ; 8,5]	0,92 [0,80 ; 1,05]
Survie sans progression					
Groupe d'analyse complet	521	4,8 [4,0 ; 5,5]	508	5,5 [4,4 ; 5,8]	0,99 [0,86 ; 1,14]

IC = intervalle de confiance ; Groupe d'analyse complet = tous les patients randomisés et traités, analysés comme affectés à un groupe (analyse primaire de la population)

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a abandonné l'obligation de soumettre les résultats des études avec Teysuno dans tous les sous-groupes de population pédiatrique pour l'adénocarcinome gastrique (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Cancer colorectal métastatique après passage à Teysuno lorsqu'il n'était pas possible de poursuivre le traitement avec une autre fluoropyrimidine en raison d'un syndrome main-pied ou d'une toxicité cardiovasculaire

Lors d'une étude de cohorte européenne portant sur 200 patients qui sont passés d'un traitement à base de 5-FU ou de capécitabine à un traitement à base de Teysuno en raison d'une toxicité cardiaque, il y avait un sous-groupe de patients atteints de cancer colorectal métastatique (n=53). Dans ce sous-groupe de

patients présentant un cancer colorectal métastatique, la majorité des patients (92%) ont supporté le passage au Teysuno et ont pu poursuivre le traitement, cela quelle que soit les combinaisons de traitement, avec une récurrence de la toxicité cardiaque (de grade 1) observée chez 8%. Suite à ce changement de traitement, 100% des patients ont pu parvenir au terme de la chimiothérapie prévue. En outre, chez les patients atteints de cancer colorectal avec maladie métastatique, la survie globale médiane a été de 26 mois (IC 95% : 22-31), avec un taux de survie à 5 ans de 12%.

Lors d'une étude de cohorte rétrospective portant sur 47 patients atteints de cancer colorectal métastatique du registre néerlandais des cancers colorectaux (PLCRC) qui sont passés au S-1 suite à un syndrome main-pied (n=36) ou à une toxicité cardiaque (n=10) induits par la capécitabine, le délai médian entre l'instauration du traitement par la capécitabine et la première progression documentée de la maladie après instauration du traitement par le S-1 a été de 414 jours (intervalle de confiance 95% : 332-568 jours).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) après administration unique et après administrations répétées de Teysuno en combinaison avec le cisplatine ont été évalués dans trois études. Dix-huit études pharmacocinétiques supplémentaires ont été menées en utilisant le protocole actuel en monothérapie. Toutes les études ont été menées sur des patients cancéreux.

Absorption

Après l'administration d'une dose unique de 50 mg de Teysuno (exprimée en contenu en tégaruf) chez l'homme (environ 30 mg/m² sur base de surface corporelle de 1,56 à 2,10 m² pour un patient typique ; N=14), le T_{max} médian pour les composants tégaruf, giméralil et otéralil de Teysuno était respectivement de 0,5, 1,0 et 2,0 heures ; l'ASC_{0-inf} moyenne ± écart-type (E-T) et la C_{max} valaient 14595 ± 4340 ng.h/ml et 1762 ± 279 ng/ml pour le tégaruf, 1884 ± 640 ng.h/ml et 452 ± 102 ng/ml pour le giméralil, 556 ± 281 ng.h/ml et 112 ± 52 ng/ml pour l'otéralil. Le T_{max} médian du 5-FU était de 2,0 heures ; l'ASC_{0-inf} moyenne et la C_{max} valaient respectivement 842 ± 252 ng.h/ml et 174 ± 58 ng/ml. Les concentrations de tégaruf, de giméralil, d'otéralil et de 5-FU étaient quantifiables pendant les 10 heures qui suivaient l'administration. Avec l'administration de doses de 30 mg/m², on atteignait les conditions d'état d'équilibre pour le tégaruf, le giméralil et l'otéralil au plus tard le Jour 8.

Après l'administration de doses répétées (30 mg/m², exprimées en contenu en tégaruf, deux fois par jour pendant 14 jours ; N=10), les T_{max} médian du tégaruf, du giméralil et de l'otéralil étaient respectivement de 0,8, 1,0 et 2,0 heures ; les ASC_(0-12h) moyennes ± ET et les C_{max} correspondantes valaient respectivement 19967 ± 6027 ng.h/ml et 2970 ± 852 ng/ml pour le tégaruf, 1483 ± 527 ng.h/ml et 305 ± 116 ng/ml pour le giméralil, et 692 ± 529 ng.h/ml et 122 ± 82 ng/ml pour l'otéralil. Le T_{max} médian du 5-FU était de 2,0 heures ; l'ASC_(0-12h) moyenne et la C_{max} valaient respectivement 870 ± 405 ng.h/ml et 165 ± 62 ng/ml.

L'administration de Teysuno après un repas entraînait une diminution de l'ASC_{0-inf} de l'otéralil d'environ 71 % et du giméralil d'environ 25 % par rapport à une administration à jeun. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) réduisait l'effet du repas sur le profil pharmacocinétique de l'otéralil, mais pas suffisamment pour annihiler l'effet de l'aliment. Après un repas, on observait une diminution de 15 % de l'ASC_{0-inf} du 5-FU par rapport à une administration à jeun, et l'exposition au tégaruf n'était pas modifiée par la présence d'aliments (démontrant l'absence d'effet de l'aliment).

L'ASC_{0-inf} et le C_{max} moyennes du 5-FU étaient environ 3 fois plus élevées après l'administration de Teysuno (50 mg exprimé en contenu en tégaruf) qu'après l'administration de tégaruf seul (800 mg), alors que les valeurs de l'ASC_{0-inf} et de la C_{max} du métabolite du 5-FU, l'α-fluoro-β-alanine (FBAL), étaient environ 15 à 22 fois inférieures après l'administration de Teysuno qu'après l'administration de tégaruf.

Le composant otéralil de Teysuno ne modifiait pas les profils pharmacocinétiques du 5-FU, du

tégaruf, du giméracil, de la FBAL ou de l'uracile. Le composant giméracil ne modifie pas le profil pharmacocinétique du tégaruf.

Distribution

Les liaisons aux protéines de l'otéracil, du giméracil, du 5-FU et du tégaruf étaient respectivement de 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % et 52,3 %. La liaison aux protéines dans le sérum humain était indépendante de la concentration dans une plage de 0,1 à 1,0 µg/ml pour l'otéracil, le giméracil et le 5-FU, et de 1,2 à 11,8 µg/ml pour le tégaruf.

On ne dispose pas de données cliniques sur la distribution de composants radiomarqués de Teysuno. Bien qu'on ne dispose pas de données sur l'administration intraveineuse de Teysuno chez l'être humain, on peut estimer approximativement le volume de distribution sur la base du volume apparent de distribution et des données d'excrétion urinaire, comme valant respectivement 16 l/m², 17 l/m² et 23 l pour le tégaruf, le giméracil et l'otéracil.

Biotransformation

La principale voie de métabolisation du tégaruf est la conversion en 5-FU par le CYP2A6 hépatique. Le giméracil était stable dans un homogénat de foie humain (fraction S9) avec un sel de lithium de l'adénosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate (PAPS ; un co-facteur de la sulfotransférase) ou du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH). Sur la base des résultats des études *in vitro*, une partie de l'otéracil est dégradée de manière non enzymatique en 5-azauracile (5-AZU) par le liquide gastrique, et est ensuite convertie en acide cyanurique (AC) dans le tractus gastro-intestinal. Le 5-AZU et l'AC n'inhibent pas activité enzymatique de l'OPRT. Seule une faible partie de l'otéracil est métabolisée dans le foie à cause de sa faible perméabilité.

Une évaluation *in vitro* avec des microsomes de foie humain a montré que le tégaruf, le giméracil et l'otéracil n'ont aucun effet inhibiteur significatif sur les activités enzymatiques des isoformes du cytochrome P450 testés (CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4).

Une évaluation *in vitro* avec des cultures primaires d'hépatocytes humains a montré que le tégaruf (0,7-70 µM), le giméracil (0,2-25 µM) et l'otéracil (0,04-4 µM) n'ont que ou pas effet inducteur sur les activités métaboliques du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4/5.

En utilisant les concentrations plasmatiques d'uracile pour évaluer l'activité de la DPD dans les études cliniques, aucune modification significative des concentrations plasmatiques d'uracile après l'administration d'une dose unique de 800 mg de tégaruf n'a été constatée. En revanche, l'administration d'une dose unique de 50 mg de Teysuno induisait une nette augmentation des concentrations plasmatiques d'uracile (réflétant l'inhibition de la DPD par le giméracil). Après une administration unique (50 mg) et des administrations répétées (30 mg/m² deux fois par jour) de Teysuno chez l'homme, on observait les concentrations maximales d'uracile reflétant l'inhibition de la DPD environ 4 heures après l'administration. Une inhibition similaire après une administration unique et après des administrations répétées a été observée. La concentration plasmatique d'uracile revenait au niveau initial environ 48 heures après l'administration, montrant la réversibilité de l'inhibition de la DPD par le giméracil.

Élimination

Chez l'homme, la demi-vie terminale d'élimination apparente (T_{1/2}) du 5-FU observée après l'administration de Teysuno (contenant du tégaruf, un promédicament du 5-FU) était plus longue (environ 1,6 à 1,9 heure) que celle antérieurement rapportée après administration intraveineuse de 5-FU (10 à 20 minutes). Après une administration unique de Teysuno, les valeurs de T_{1/2} étaient de 6,7 à 11,3 heures pour le tégaruf, de 3,1 à 4,1 heures pour le giméracil, et de 1,8 à 9,5 heures pour l'otéracil.

Après une administration unique de Teysuno, environ 3,8 % à 4,2 % du tégaruf administré, 65 % à 72 % du giméracil administré et 3,5 % à 3,9 % de l'otéracil administré étaient excrétés inchangés dans l'urine. Parmi les métabolites, 9,5 % à 9,7 % du tégaruf administré était excrété dans l'urine sous forme de 5-FU et environ 70 % à 77 % sous forme de FBAL, représentant environ 83 % à 91 % de la dose de Teysuno administrée (tégaruf total + 5-FU + FBAL). Après l'administration de Teysuno, aucun effet du giméracil sur les clairances rénales du tégaruf, du FBAL et du 5-FU, par rapport à leurs clairances après l'administration de tégaruf seul n'a été observé.

Linéarité/non-linéarité

Dans une étude japonaise de phase I avec 5 groupes de dose, de 25 à 200 mg/corps, une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition au tégaruf, au giméracil et à l'otéracil a été constatée. Cependant, l'augmentation de l'exposition au 5-FU tend à être plus que proportionnelle à l'augmentation de la dose de tégaruf.

Pharmacocinétique dans les populations spéciales

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur les composants et les métabolites de Teysuno a évalué sur 315 patients l'influence de divers facteurs, notamment le sexe, l'âge, la présence d'aliment, le type ethnique (caucasien vs asiatique), la fonction rénale et la fonction hépatique. La fonction rénale, reflétée par la clairance de la créatinine, était le principal facteur qui affectait l'exposition au giméracil et au 5-FU. Une diminution de la fonction rénale induit une augmentation de l'exposition au 5-FU à l'état d'équilibre. Cette analyse a également montré que la tendance à la modification des paramètres pharmacocinétiques de Teysuno observée avec l'âge était liée à des modifications de la fonction rénale telle que mesurée par la clairance de la créatinine.

Insuffisance rénale

Une étude de phase I avec Teysuno en monothérapie a mesuré les paramètres pharmacocinétiques de ses composants et métabolites chez des patients normaux et des insuffisants rénaux. Les patients avec insuffisance rénale légère (CLCR 51 à 80 ml/min) qui recevaient la même dose en monothérapie de 30 mg/m² deux fois par jour (la dose maximale tolérée en monothérapie) que les patients avec fonction rénale normale (CLCR >80 ml/min) montraient une augmentation de l'ASC_{0-inf} moyenne du 5-FU, par rapport aux patients normaux. Les patients avec insuffisance rénale modérée (CLCR 30 à 50 ml/min) qui recevaient une dose réduite de 20 mg/m² deux fois par jour montraient une augmentation non significative de l'ASC_{0-inf} du 5-FU, par rapport au groupe normal. L'augmentation de l'exposition au 5-FU chez les patients avec insuffisance rénale légère observée dans cette étude et les résultats d'une simulation dans la population d'analyse pharmacocinétique semblent indiquer qu'une dose de Teysuno de 25 mg/m² deux fois par jour chez les patients avec insuffisance rénale légère permet d'obtenir une concentration plasmatique de 5-FU similaire à celle obtenue chez les patients avec fonction rénale normale qui reçoivent 30 mg/m² deux fois par jour en monothérapie, et également chez les patients avec insuffisance rénale modérée qui reçoivent 20 mg/m² deux fois par jour.

Après administration d'une dose réduite à 20 mg/m² une fois par jour de Teysuno, dans le groupe des insuffisants rénaux sévère (CRCL < 30 ml/min), les valeurs de AUC_{0-inf} du 5-FU après administration d'une dose unique et de l' AUC_{0-t} après administration répétée étaient environ le double de celles observées dans le groupe avec fonction rénale normale recevant 30 mg/m² deux fois par jour. Par conséquent, l'exposition quotidienne au 5-FU devrait s'avérer comparable dans ces groupes, l'exposition quotidienne chez les patients avec insuffisance rénale sévère reposant sur l'administration de Teysuno une fois par jour, alors que l'exposition quotidienne au 5-FU chez les patients avec fonction rénale normale est basée sur l'administration de Teysuno deux fois par jour. Cependant, il faut noter que l'exposition au 5-FU peut être variable et augmentée de façon inattendue chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère en raison de l'impact des fluctuations de la fonction rénale de ces patients.

Insuffisance hépatique

On n'observait aucune différence significative des ASC du 5-FU, du tégaruf, du giméracil et de l'otéracil après une administration unique ou des administrations répétées de Teysuno à la dose de 30 mg/m² deux fois par jour chez les patients avec insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, par rapport aux patients avec fonction hépatique normale. Après l'administration d'une dose unique, on a constaté une diminution statistiquement significative de la C_{max} du 5-FU dans le groupe avec insuffisance hépatique grave, par rapport au groupe normal, mais cette différence n'était pas observée après l'administration de doses répétées.

Différences ethniques

Une étude de phase I a porté sur la pharmacocinétique de Teysuno en monothérapie chez des patients asiatiques (chinois/malais) et caucasiens (États-Unis). En concordance avec la moindre activité du CYP2A6 chez les asiatiques, l'ASC₀₋₁₂ du tégaruf était supérieure et le T_{1/2} était plus long dans le groupe asiatique, par rapport au groupe caucasien. Les valeurs de l'ASC₀₋₁₂ du giméracil et de l'uracile étaient comparables entre les deux groupes, ce qui semble indiquer que l'inhibition de la DPD était similaire dans le groupe asiatique et dans le groupe caucasien. On n'a pas observé de différences significatives entre les deux groupes pour l'exposition au 5-FU. L'ASC₀₋₁₂ de l'otéracil dans le groupe asiatique valait environ la moitié de celle du groupe caucasien ; cette différence n'était cependant pas statistiquement significative étant donné la grande variabilité individuelle.

Des études sur des patients japonais semblent indiquer un effet du polymorphisme du CYP2A6*4 sur les paramètres pharmacocinétiques de Teysuno. Bien que des variants du CYP2A6 soient associés à une variabilité pharmacocinétique du tégaruf, c'est l'ASC du giméracil, sensible à la fonction rénale, qui est le principal déterminant de la variabilité pharmacocinétique du 5-FU. Dans l'étude de phase III (FLAGS), ASC du tégaruf était significativement plus élevée chez les patients porteurs de l'allèle CYP2A6*4 ; on ne constatait cependant pas de différences significatives pour l'ASC du 5-FU et pour l'incidence des effets indésirables. Les différences de polymorphisme du CYP2A6 entre populations asiatique et occidentale ne semblent donc pas être des déterminants essentiels de différences de DMT entre populations. Cependant, des données limitées disponibles sur le génotype CYP2A6*4/*4 chez des patients japonais traités avec Teysuno semblent indiquer une diminution significative des concentrations de 5-FU dans cette sous-population. Aucune recommandation de dose ne peut être fournie pour cette sous-population. Cet allèle CYP2A6*4 est peu fréquent dans la population caucasienne.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec Teysuno sur des patients pédiatriques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicité sur le rat, le chien et le singe, l'administration de doses répétées induisait des modifications typiquement associées à un anticancéreux exerçant des effets cytotoxiques sur des populations de cellules à division rapide : anémie, diminution de la fonction immunitaire et de la fonction digestive, interruption de la spermatogenèse et atrophie des organes reproducteurs mâles et femelles.

Le traitement avec Teysuno provoquait diverses lésions cutanées chez le rat (kératose des coussinets des pattes et de la queue) et le chien (croûtes et érosions de la peau). En outre, l'administration de doses répétées induisait une hyperpigmentation de la peau et des yeux ainsi que de l'opacité cornéenne chez le chien, et de la cataracte chez le rat. Ces modifications étaient réversibles.

Teysuno ne semble pas affecter la fertilité des rats des deux sexes ; cependant, une administration à tout moment après la conception provoquait diverses anomalies fœtales externes, viscérales et squelettiques chez le rat et le lapin. Il existe donc un risque élevé de toxicité pour le développement aux doses cliniques, principalement à cause du tégaruf (5-FU) et, dans une moindre mesure, à l'otéracil.

Teysuno n'était pas carcinogène chez le rat et la souris. Teysuno s'est avéré non mutagène lors du test de Ames *in vitro*. Teysuno était clastogène *in vitro* sur les cellules de poumon de hamster chinois et faiblement clastogène *in vivo* sur la moelle osseuse de souris.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Lauryl sulfate de sodium
Talc

Encre pour impression

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Carmin d'indigo (E132)
Cire de carnauba
Gomme laque blanche
Monooléate de glycéryle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées opaques en PCTFE/PVC/Al contenant chacune 14 gélules. Chaque conditionnement contient 42 gélules ou 84 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Se laver les mains après la manipulation des gélules.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nordic group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 mars 2011
Date de dernier renouvellement : 19 novembre 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION
SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Pays-Bas

Laboratoires Macors
22 Rue Des Caillottes
89000 Auxerre
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOÎTE D'EMBALLAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tneysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg gélules
tégarfur/giméracil/otéracil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 15 mg de tégarfur, 4,35 mg de giméracil et 11,8 mg d'otéracil (sous forme de sel).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

42 gélules
84 gélules
126 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant l'utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nordic group B.V., Siriusdreef 41 2132 WT Hoofddorp, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

< PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tleysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg gélules
tégafur/giméracil/otéracil
tegafur/gimeracil/oteracil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nordic group B.V.

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOÎTE D'EMBALLAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tleysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg gélules
tégarofur/giméracil/otéracil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 20 mg de tégarofur, 5,8 mg de giméracil et 15,8 mg d'otéracil (sous forme de sel).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

42 gélules
84 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant l'utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Nordic group B.V., Siriusdreef 41, 2132 WT Hoofddorp, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

< PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tleysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg gélules
tégafur/giméracil/otéracil
tegafur/gimeracil/oteracil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nordic group B.V.

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg gélules tégarf/giméracil/otéracil (tegarf/gimeracil/oteracil)

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Teysuno et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Teysuno
3. Comment prendre Teysuno
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Teysuno
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Teysuno et dans quel cas est-il utilisé ?

Teysuno contient comme substances actives du tégarf, du giméracil et de l'otéracil

Teysuno est un médicament de la famille des fluoropyrimidines, des « médicaments antinéoplasiques » qui bloquent la croissance des cellules cancéreuses.

Teysuno est prescrit par les médecins pour :

- le traitement des adultes ayant un cancer avancé de l'estomac (cancer gastrique), en combinaison avec le cisplatine, un autre médicament anticancéreux.
- le traitement du cancer du côlon et du rectum qui s'est disséminé (métastatique) lorsqu'il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec un autre fluoropyrimidine (traitements anticancéreux faisant partie du même groupe de médicaments que Teysuno) en raison d'effets indésirables au niveau de la peau des mains ou des pieds (syndrome main-pied) ou du cœur. Chez ces patients, Teysuno est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Teysuno

Ne prenez jamais Teysuno :

- si vous êtes allergique au tégarf, au giméracil, à l'otéracil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez un autre médicament anticancéreux de la famille des fluoropyrimidines comme le fluoro-uracile et la capécitabine, ou si vous avez présenté des réactions graves et inattendues à une fluoropyrimidine
- si vous savez que vous n'avez aucune activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (déficit complet en DPD).
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez
- si vous présentez un trouble grave du sang
- si vous présentez une maladie rénale nécessitant le recours à la dialyse

- si vous êtes traité(e) ou si vous avez été traité(e) au cours des 4 dernières semaines par la brivudine pour le traitement d'un zona (varicelle).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Teysuno dans les situations suivantes :

- affections du sang
- maladie rénale
- affections de l'estomac et/ou de l'intestin comme douleur, diarrhée, vomissements et déshydratation
- affections oculaires, comme une sécheresse oculaire ou une augmentation du larmoiement
- infection en cours ou antécédents d'infection du foie par le virus de l'hépatite B car il est possible que votre médecin veuille vous surveiller plus étroitement
- déficit partiel dans l'activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)
- si vous avez un membre de votre famille qui présente un déficit partiel ou complet de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Déficit en DPD : le déficit en DPD est une affection génétique qui n'est généralement pas associée à des problèmes de santé sauf si vous recevez certains médicaments. Si vous présentez un déficit en DPD et que vous prenez Teysuno, vous êtes exposé(e) à un risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables sévères (énumérés à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »). Il est recommandé de vous soumettre à un test de dépistage du déficit en DPD avant de commencer le traitement. Si cette enzyme n'a aucune activité chez vous, vous ne devez pas prendre Teysuno. Si cette enzyme a une activité réduite (déficit partiel), votre médecin prescrira éventuellement une dose réduite. Des effets indésirables sévères et menaçant le pronostic vital peuvent survenir même en cas de résultats négatifs aux tests de dépistage du déficit en DPD.

En cas de manque d'énergie, de confusion, de somnolence, de convulsions ou d'altération de la conscience, contactez immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

Teysuno n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Teysuno

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament.

Vous ne devez pas prendre la brivudine (un médicament antiviral pour le traitement d'un zona ou de la varicelle) en même temps que le traitement par Teysuno (y compris la période d'arrêt de traitement où aucune gélule de Teysuno n'est prise).

Si vous avez pris de la brivudine, vous devez attendre au moins 4 semaines après l'arrêt de la brivudine pour commencer à prendre Teysuno. Voir rubrique « Ne prenez jamais Teysuno ».

Aussi, vous devez être particulièrement prudent si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- autre médicament de la famille des fluoropyrimidines comme la flucytosine, un antimycosique. Teysuno n'est pas destiné à remplacer une autre fluoropyrimidine à administration orale.
- inhibiteurs de l'enzyme CYP2A6 qui amplifie l'activité de Teysuno, par ex. le tranylcypromine et le méthoxsalène
- acide folinique (souvent utilisé dans une chimiothérapie avec le méthotrexate)
- médicaments anticoagulants : anticoagulants dérivés de la coumarine comme la warfarine
- médicaments destinés au traitement des convulsions ou de tremblements comme la phénytoïne
- médicaments de la goutte comme l'allopurinol

Teysuno avec des aliments et boissons

Teysuno doit être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas.

Grossesse et allaitement

Avant de commencer le traitement, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte, si vous suspectez d'être enceinte ou si vous désirez devenir enceinte. Ne prenez pas Teysuno si vous êtes enceinte ou suspectez de l'être.

Les hommes doivent utiliser une méthode contraceptive pendant le traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement par Teysuno.

Les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive pendant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par Teysuno. Vous devez informer votre médecin si vous tombez enceinte pendant cette période. Vous ne devez pas allaiter si vous prenez Teysuno.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous devez faire preuve de prudence si vous conduisez ou utilisez une machine parce que Teysuno peut provoquer de la fatigue, rendre nauséeux ou brouiller la vision. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Teysuno contient

Du **lactose** (une variété de sucre). Si votre médecin vous a informé que vous étiez intolérant(e) à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Teysuno

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Votre médecin vous précisera la dose à prendre, quand la prendre et pendant combien de temps. La posologie de Teysuno sera déterminée par votre médecin sur la base de votre taille et de votre poids. Votre médecin pourra réduire cette posologie si vous présentez des effets secondaires trop sévères.

Les gélules Teysuno doivent être ingérées avec de l'eau au moins 1 heure avant ou 1 heure après un repas. Teysuno doit être pris deux fois par jour (matin et soir).

Dans le cancer de l'estomac :

Les gélules Teysuno sont généralement prises pendant 21 jours, suivis d'une période de repos de 7 jours (sans prise de gélules). Cette période de 28 jours représente un cycle de traitement. Les cycles sont répétés.

Teysuno s'utilise avec un autre médicament anticancéreux appelé cisplatine. L'utilisation de cisplatine sera arrêtée après 6 cycles de traitement. L'administration de Teysuno peut être poursuivie après l'arrêt de l'utilisation du cisplatine.

Dans le cancer du côlon ou du rectum qui s'est disséminé :

Les gélules Teysuno sont généralement prises pendant 14 jours, suivis d'une période de repos de 7 jours (sans prise de gélules). Cette période de 21 jours représente un cycle de traitement. Les cycles sont répétés.

Teysuno peut être administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux (cisplatine, oxaliplatin, irinotécan ou bevacizumab), en fonction de votre traitement.

Si vous avez pris plus de Teysuno que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris plus de gélules que vous n'auriez dû.

Si vous oubliez de prendre Teysuno

Ne prenez pas la dose oubliée et ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Le cas échéant, continuez le programme d'administration normal et informez votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Teysuno

L'arrêt de l'utilisation de Teysuno n'entraîne pas d'effets indésirables. Si vous prenez des médicaments anticoagulants ou antiépileptiques, l'arrêt de l'utilisation de Teysuno peut nécessiter un ajustement des doses de ces médicaments par votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains symptômes sont facilement identifiables comme effets indésirables par les patients eux-mêmes mais la détection d'autres symptômes peut nécessiter des analyses sanguines. Votre médecin en discutera avec vous et vous expliquera les risques et bénéfices possibles du traitement.

Les effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) sont les suivants :

- **Diarrhée, nausée, vomissement, constipation**
 - o Si vous présentez de la diarrhée plus de 4 fois par jour ou pendant la nuit, ou si vous souffrez d'une inflammation de la bouche accompagnée de diarrhée, **arrêtez de prendre Teysuno et contactez immédiatement votre médecin.**
 - o Si vous présentez des diarrhées, évitez les aliments riches en fibres, gras et épicés.
 - o Buvez beaucoup de liquides entre les repas pour remplacer les liquides perdus et prévenir la déshydratation, la diminution du volume sanguin et le déséquilibre en sels ou d'autres substances chimiques dans le sang.
 - o Si vous avez des nausées et vomissez une dose de médicament, veuillez en informer votre médecin. Ne remplacez pas la dose qui a été vomie.
 - o Si vous vomissez plus de deux fois en 24 heures, **arrêtez de prendre Teysuno et contactez immédiatement votre médecin.**
 - o Pour faciliter la prise en charge des nausées et des vomissements :
 - Quand vous ressentez des nausées, allongez-vous ou respirez profondément
 - Évitez les vêtements serrés
 - **Diminution du nombre de globules rouges entraînant une anémie :**
 - o Vous pouvez présenter les symptômes suivants : froideur des mains et des pieds, pâleur de la peau, vertiges, fatigue, essoufflement.
 - o Si vous présentez certains des symptômes indiqués ci-dessus, essayez de ne pas travailler trop intensément, dormez beaucoup et prenez du repos.
 - **Diminution du nombre de globules blancs entraînant une augmentation du risque d'infection locale sévère (par ex. buccale, pulmonaire, urinaire) ou d'infection du sang**
 - o Vous pouvez alors présenter des symptômes comme de la fièvre, des frissons, de la toux, des maux.
 - o Si vous présentez une température de 38,5 °C ou supérieure, **arrêtez de prendre Teysuno et contactez immédiatement votre médecin.**
 - o Afin de prévenir une infection, gargarisez-vous en rentrant chez vous, et lavez-vous les mains avant les repas, avant d'aller aux toilettes et après.
 - **Diminution du nombre de plaquettes entraînant une augmentation du risque d'hémorragie :**
 - o Si vous présentez des saignements au niveau de la peau, de la bouche (provoqués par le brossage des dents), du nez, des voies respiratoires, de l'estomac, de l'intestin, etc., **arrêtez de prendre Teysuno et contactez immédiatement votre médecin.**
 - o En prévention des saignements, évitez les travaux lourds et les sports violents afin de prévenir les blessures et les contusions. Portez des vêtements lâches pour protéger la peau. Brossez-vous les dents et mouchez-vous en douceur.
- Une perte d'appétit (anorexie)** peut entraîner une perte de poids et une déshydratation
- o Vous risquez d'être déshydraté si vous ne mangez pas suffisamment et/ou si vous ne buvez pas suffisamment d'eau.
 - o Si vous développez une déshydratation, vous pouvez manifester les symptômes suivants :

- sécheresse buccale, faiblesse, sécheresse de la peau, vertiges, crampes
- Essayez de manger fréquemment des repas légers. Évitez les aliments gras et à odeur forte. Même si vous n'avez pas faim, continuez à manger le plus possible afin de maintenir un bon état nutritionnel.
- Si vous sentez fatigué(e) et présentez de la fièvre avec une perte d'appétit, contactez immédiatement votre médecin.

- **Troubles nerveux**

Vous pouvez dans ce cas ressentir un engourdissement, des fourmillements, de la douleur, une sensibilité anormale, de la faiblesse musculaire, des tremblements ou des difficultés de mouvement.

- **Faiblesse et fatigue**, qui peuvent être des effets indésirables provoqués par d'autres médicaments.

Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter 1 à 10 personnes sur 100) sont les suivants :

- **Neurologiques** : maux de tête, vertiges, insomnie, modifications du goût
- **Yeux** : problèmes oculaires, augmentation ou diminution du larmoiement, gêne, troubles de la vision, maladie grave avec formation de boursouflures au niveau des yeux, disparition du revêtement qui recouvre la surface de l'œil (érosion de la cornée).
- **Oreilles** : problèmes d'audition
- **Vaisseaux sanguins** : augmentation ou diminution de la pression sanguine, caillots de sang dans les jambes et les poumons
- **Poumons et voies nasales** : essoufflement, toux
- **Intestin et bouche** : sécheresse de la bouche, ulcérations au niveau de la bouche, de la gorge et de l'œsophage, hoquet, douleur abdominale, indigestion, inflammation de l'estomac ou de l'intestin, perforation de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin
- **Foie** : jaunissement des yeux et de la peau, anomalies des tests sanguins de la fonction hépatique
- **Peau** : chute des cheveux, démangeaisons, éruption cutanée (ou dermatite, réaction cutanée), sécheresse de la peau, réaction au niveau des mains et des pieds (douleur, gonflement et rougeur des mains et/ou des pieds), taches de pigmentation sur la peau
- **Reins** : diminution du volume urinaire, anomalies des tests sanguins de la fonction rénale, déficience et insuffisance rénale
- **Autres** : frissons, diminution du poids, gonflement dans des zones spécifiques et douleur musculaire ou osseuse

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter 1 à 10 personnes sur 1000) sont les suivants :

- **État mental** : hallucinations visuelles et auditives, altérations de la personnalité, incapacité à rester tranquille, confusion, sentiment de nervosité, dépression, troubles sexuels
- **Neurologiques** : trouble de la voix, incapacité à formuler et à comprendre des mots, troubles de la mémoire, démarche instable, troubles de l'équilibre, faiblesse d'un côté du corps, somnolence, inflammation des nerfs, anomalies du goût, anomalies du cerveau, évanouissement, perte de conscience, accident vasculaire cérébral, convulsions,
- **Yeux** : démangeaisons et rougeur oculaires, réactions allergiques au niveau des yeux, affaissement de la paupière supérieure
- **Oreilles** : vertiges, congestion de l'oreille, gêne de l'oreille
- **Cœur** : irrégularité ou accélération du rythme cardiaque, douleur dans la poitrine, épanchement de liquide autour du cœur, crise cardiaque, insuffisance cardiaque
- **Vaisseaux sanguins** : inflammation d'une veine, bouffées de chaleur
- **Poumons et voies nasales** : écoulement nasal, troubles de la voix, obstruction nasale, érythème pharyngé, rhume des foins
- **Intestin et bouche** : reflux gastro-œsophagien, augmentation de la sécrétion salivaire, éruption excessive, inflammation des lèvres, troubles gastro-intestinaux, douleur buccale, contractions anormales des muscles de l'œsophage, obstruction de l'estomac et de l'intestin, ulcère de l'estomac, fibrose rétropéritonéale, dents friables et cassantes, difficulté de déglutition, troubles des glandes salivaires, hémorroïdes

- **Peau** : décoloration de la peau, desquamation de la peau, pilosité excessive du corps, rétrécissement des ongles, transpiration excessive,
- **Troubles généraux** : aggravation de l'état général, augmentation du poids, rougeur et gonflement au niveau du site d'injection, douleur cancéreuse et saignement, défaillance de plusieurs organes
- **Anomalies des analyses sanguines** : augmentation du taux sanguin de glucose, augmentation du taux sanguin de lipides, anomalies du temps de coagulation, augmentation du nombre de globules dans le sang, augmentation ou diminution du taux de protéines
- **Autres** : augmentation de la fréquence des mictions, présence de sang dans l'urine, douleur dans le cou, mal de dos, douleur dans la poitrine, raideur musculaire ou crampe, gonflement articulaire, gêne dans les membres, faiblesse musculaire, inflammation articulaire et douleur

Les effets indésirables rares (pouvant affecter 1 à 10 personnes sur 10 000) et effets indésirables très rares (affectant moins de 1 personne sur 10 000) sont les suivants :

- insuffisance hépatique aiguë
- infection du pancréas
- fonte musculaire
- perte de l'odorat
- allergie à la lumière solaire
- coagulation généralisée et hémorragie
- affection de la substance blanche du cerveau
- affection grave avec formation de vésicules (cloques) au niveau de la peau, de la bouche et des organes génitaux
- récidive (réactivation) d'infection par le virus de l'hépatite B si vous avez souffert d'hépatite B (une infection du foie) dans le passé
- taux élevés d'ammoniaque dans le sang

Si vous manifestez un de ces effets indésirables ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Si un des effets indésirables devient grave, arrêtez la prise de Tneysuno et contactez immédiatement votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tneysuno

- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Teysuno

- Les substances actives sont le tégarfur, le giméracil et l'otéracil.
Chaque gélule contient 15 mg de tégarfur, 4,35 mg de giméracil et 11,8 mg d'otéracil (sous forme monopotassique).
- Les autres composants sont les suivants :
Contenu de la gélule : lactose monohydraté, stéarate de magnésium
Enveloppe de la gélule : gélatine, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), lauryl sulfate de sodium, talc
Encre : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), Carmin d'indigo (E132), cire de carnauba, gomme laque blanchie, mono-oléate de glycéryle

Qu'est ce que Teysuno et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules ont un corps blanc et une tête brune opaque portant l'inscription « TC448 » en gris. Elles sont conditionnées en plaquettes thermoformées de 14 gélules.

Chaque boîte contient 42 gélules, 84 gélules ou 126 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Nordic group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Pays-Bas

Fabricant

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Pays-Bas

Laboratoires Macors
22 Rue Des Caillottes
89000 Auxerre
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu> .

Notice : information de l'utilisateur

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg gélules tégarfur/giméracil/otéracil (tegarfur/gimeracil/oteracil)

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Teysuno et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Teysuno
3. Comment prendre Teysuno
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Teysuno
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Teysuno et dans quel cas est-il utilisé ?

Teysuno contient comme substances actives du tégarfur, du giméracil et de l'otéracil

Teysuno est un médicament de la famille des fluoropyrimidines, des « médicaments antinéoplasiques » qui bloquent la croissance des cellules cancéreuses.

Teysuno est prescrit par les médecins pour :

- le traitement des adultes ayant un cancer avancé de l'estomac (cancer gastrique), en combinaison avec le cisplatine, un autre médicament anticancéreux.
- le traitement du cancer du côlon et du rectum qui s'est disséminé (métastatique) lorsqu'il n'est pas possible de poursuivre le traitement avec un autre fluoropyrimidine (traitements anticancéreux faisant partie du même groupe de médicaments que Teysuno) en raison d'effets indésirables au niveau de la peau des mains ou des pieds (syndrome main-pied) ou du cœur. Chez ces patients, Teysuno est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Teysuno

Ne prenez jamais Teysuno :

- si vous êtes allergique au tégarfur, au giméracil, à l'otéracil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez un autre médicament anticancéreux de la famille des fluoropyrimidines comme le fluoro-uracile et la capécitabine, ou si vous avez présenté des réactions graves et inattendues à une fluoropyrimidine
- si vous savez que vous n'avez aucune activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (déficit complet en DPD)
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez
- si vous présentez un trouble grave du sang
- si vous présentez une maladie rénale nécessitant le recours à la dialyse
- si vous êtes traité(e) ou si vous avez été traité(e) au cours des 4 dernières semaines par la

brivudine pour le traitement d'un zona (varicelle).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Teysuno dans les situations suivantes :

- affections du sang
- maladie rénale
- affections de l'estomac et/ou de l'intestin comme douleur, diarrhée, vomissements et déshydratation
- affections oculaires, comme une sécheresse oculaire ou une augmentation du larmoiement
- infection en cours ou antécédents d'infection du foie par le virus de l'hépatite B car il est possible que votre médecin veuille vous surveiller plus étroitement
- déficit partiel dans l'activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)
- si vous avez un membre de votre famille qui présente un déficit partiel ou complet de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Déficit en DPD : le déficit en DPD est une affection génétique qui n'est généralement pas associée à des problèmes de santé sauf si vous recevez certains médicaments. Si vous présentez un déficit en DPD et que vous prenez Teysuno, vous êtes exposé(e) à un risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables sévères (énumérés à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »). Il est recommandé de vous soumettre à un test de dépistage du déficit en DPD avant de commencer le traitement. Si cette enzyme n'a aucune activité chez vous, vous ne devez pas prendre Teysuno. Si cette enzyme a une activité réduite (déficit partiel), votre médecin prescrira éventuellement une dose réduite. Des effets indésirables sévères et menaçant le pronostic vital peuvent survenir même en cas de résultats négatifs aux tests de dépistage du déficit en DPD.

En cas de manque d'énergie, de confusion, de somnolence, de convulsions ou d'altération de la conscience, contactez immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

Teysuno n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Teysuno

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament.

Vous ne devez pas prendre la brivudine (un médicament antiviral pour le traitement d'un zona ou de la varicelle) en même temps que le traitement par Teysuno (y compris la période d'arrêt de traitement où aucune gélule de Teysuno n'est prise).

Si vous avez pris de la brivudine, vous devez attendre au moins 4 semaines après l'arrêt de la brivudine pour commencer à prendre Teysuno. Voir rubrique « Ne prenez jamais Teysuno ».

Aussi, vous devez être particulièrement prudent si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- autre médicament de la famille des fluoropyrimidines comme la flucytosine, un antimycosique. Teysuno n'est pas destiné à remplacer une autre fluoropyrimidine à administration orale.
- inhibiteurs de l'enzyme CYP2A6 qui amplifie l'activité de Teysuno, par ex. le tranylcypromine et le méthoxsalène
- acide folinique (souvent utilisé dans une chimiothérapie avec le méthotrexate)
- médicaments anticoagulants : anticoagulants dérivés de la coumarine comme la warfarine
- médicaments destinés au traitement des convulsions ou de tremblements comme la phénytoïne
- médicaments de la goutte comme l'allopurinol

Teysuno avec des aliments et boissons

Teysuno doit être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas.

Grossesse et allaitement

Avant de commencer le traitement, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte, si vous suspectez d'être enceinte ou si vous désirez devenir enceinte. Ne prenez pas Teysuno si vous êtes enceinte ou suspectez de l'être.

Les hommes doivent utiliser une méthode contraceptive pendant le traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement par Teysuno.

Les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive pendant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par Teysuno. Vous devez informer votre médecin si vous tombez enceinte pendant cette période. Vous ne devez pas allaiter si vous prenez Teysuno.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous devez faire preuve de prudence si vous conduisez ou utilisez une machine parce que Teysuno peut provoquer de la fatigue, rendre nauséux ou brouiller la vision. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.

Tneysuno contient

Du **lactose** (une variété de sucre). Si votre médecin vous a informé que vous étiez intolérant(e) à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Teysuno

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Votre médecin vous précisera la dose à prendre, quand la prendre et pendant combien de temps. La posologie de Teysuno sera déterminée par votre médecin sur la base de votre taille et de votre poids. Votre médecin pourra réduire cette posologie si vous présentez des effets secondaires trop sévères.

Les gélules Teysuno doivent être ingérées avec de l'eau au moins 1 heure avant ou 1 heure après un repas. Teysuno doit être pris deux fois par jour (matin et soir).

Dans le cancer de l'estomac :

Les gélules Teysuno sont généralement prises pendant 21 jours, suivis d'une période de repos de 7 jours (sans prise de gélules). Cette période de 28 jours représente un cycle de traitement. Les cycles sont répétés.

Teysuno s'utilise avec un autre médicament anticancéreux appelé cisplatine. L'utilisation de cisplatine sera arrêtée après 6 cycles de traitement. L'administration de Teysuno peut être poursuivie après l'arrêt de l'utilisation du cisplatine.

Dans le cancer du côlon ou du rectum qui s'est disséminé :

Les gélules Teysuno sont généralement prises pendant 14 jours, suivis d'une période de repos de 7 jours (sans prise de gélules). Cette période de 21 jours représente un cycle de traitement. Les cycles sont répétés.

Teysuno peut être administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux (cisplatine, oxaliplatin, irinotécan ou bevacizumab), en fonction de votre traitement.

Si vous avez pris plus de Teysuno que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris plus de gélules que vous n'auriez dû.

Si vous oubliez de prendre Teysuno

Ne prenez pas la dose oubliée et ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Le cas échéant, continuez le programme d'administration normal et informez votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Teysuno

L'arrêt de l'utilisation de Teysuno n'entraîne pas d'effets indésirables. Si vous prenez des médicaments anticoagulants ou antiépileptiques, l'arrêt de l'utilisation de Teysuno peut nécessiter un ajustement des doses de ces médicaments par votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains symptômes sont facilement identifiables comme effets indésirables par les patients eux-mêmes mais la détection d'autres symptômes peut nécessiter des analyses sanguines. Votre médecin en discutera avec vous et vous expliquera les risques et bénéfices possibles du traitement.

Les effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) sont les suivants :

- **Diarrhée, nausée, vomissement, constipation**
 - o Si vous présentez de la diarrhée plus de 4 fois par jour ou pendant la nuit, ou si vous souffrez d'une inflammation de la bouche accompagnée de diarrhée, **arrêtez de prendre Teysuno et contactez immédiatement votre médecin.**
 - o Si vous présentez des diarrhées, évitez les aliments riches en fibres, gras et épicés.
 - o Buvez beaucoup de liquides entre les repas pour remplacer les liquides perdus et prévenir la déshydratation, la diminution du volume sanguin et le déséquilibre en sels ou d'autres substances chimiques dans le sang.
 - o Si vous avez des nausées et vomissez une dose de médicament, veuillez en informer votre médecin. Ne remplacez pas la dose qui a été vomie.
 - o Si vous vomissez plus de deux fois en 24 heures, **arrêtez de prendre Teysuno et contactez immédiatement votre médecin.**
 - o Pour faciliter la prise en charge des nausées et des vomissements :
 - Quand vous ressentez des nausées, allongez-vous ou respirez profondément
 - Évitez les vêtements serrés
- **Diminution du nombre de globules rouges** entraînant une anémie :
 - o Vous pouvez présenter les symptômes suivants : froideur des mains et des pieds, pâleur de la peau, vertiges, fatigue, essoufflement.
 - o Si vous présentez certains des symptômes indiqués ci-dessus, essayez de ne pas travailler trop intensément, dormez beaucoup et prenez du repos.
- **Diminution du nombre de globules blancs** entraînant une augmentation du risque d'infection locale sévère (par ex. buccale, pulmonaire, urinaire) ou d'infection du sang
 - o Vous pouvez alors présenter des symptômes comme de la fièvre, des frissons, de la toux, des maux.
 - o Si vous présentez une température de 38,5 °C ou supérieure, **arrêtez de prendre Teysuno et contactez immédiatement votre médecin.**
 - o Afin de prévenir une infection, gargarisez-vous en rentrant chez vous, et lavez-vous les mains avant les repas, avant d'aller aux toilettes et après.
- **Diminution du nombre de plaquettes** entraînant une augmentation du risque d'hémorragie :
 - o Si vous présentez des saignements au niveau de la peau, de la bouche (provoqués par le brossage des dents), du nez, des voies respiratoires, de l'estomac, de l'intestin, etc., **arrêtez de prendre Teysuno et contactez immédiatement votre médecin.**
 - o En prévention des saignements, évitez les travaux lourds et les sports violents afin de prévenir les blessures et les contusions. Portez des vêtements lâches pour protéger la peau. Brossez-vous les dents et mouchez-vous en douceur.
- **Une perte d'appétit (anorexie)** peut entraîner une perte de poids et une déshydratation
 - o Vous risquez d'être déshydraté si vous ne mangez pas suffisamment et/ou si vous ne buvez pas suffisamment d'eau.
 - o Si vous développez une déshydratation, vous pouvez manifester les symptômes suivants :

- sécheresse buccale, faiblesse, sécheresse de la peau, vertiges, crampes
- Essayez de manger fréquemment des repas légers. Évitez les aliments gras et à odeur forte. Même si vous n'avez pas faim, continuez à manger le plus possible afin de maintenir un bon état nutritionnel.
- Si vous vous sentez fatigué(e) et présentez de la fièvre avec une perte d'appétit, contactez immédiatement votre médecin.

- **Troubles nerveux**

Vous pouvez dans ce cas ressentir un engourdissement, des fourmillements, de la douleur, une sensibilité anormale, de la faiblesse musculaire, des tremblements ou des difficultés de mouvement.

- **Faiblesse et fatigue**, qui peuvent être des effets indésirables provoqués par d'autres médicaments.

Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter 1 à 10 personnes sur 100) sont les suivants :

- **Neurologiques** : maux de tête, vertiges, insomnie, modifications du goût
- **Yeux** : problèmes oculaires, augmentation ou diminution du larmoiement, gêne, troubles de la vision, maladie grave avec formation de boursouflures au niveau des yeux, disparition du revêtement qui recouvre la surface de l'œil (érosion de la cornée).
- **Oreilles** : problèmes d'audition
- **Vaisseaux sanguins** : augmentation ou diminution de la pression sanguine, caillots de sang dans les jambes et les poumons
- **Poumons et voies nasales** : essoufflement, toux
- **Intestin et bouche** : sécheresse de la bouche, ulcérations au niveau de la bouche, de la gorge et de l'œsophage, hoquet, douleur abdominale, indigestion, inflammation de l'estomac ou de l'intestin, perforation de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin
- **Foie** : jaunissement des yeux et de la peau, anomalies des tests sanguins de la fonction hépatique
- **Peau** : chute des cheveux, démangeaisons, éruption cutanée (ou dermatite, réaction cutanée), sécheresse de la peau, réaction au niveau des mains et des pieds (douleur, gonflement et rougeur des mains et/ou des pieds), taches de pigmentation sur la peau
- **Reins** : diminution du volume urinaire, anomalies des tests sanguins de la fonction rénale, déficience et insuffisance rénale
- **Autres** : frissons, diminution du poids, gonflement dans des zones spécifiques et douleur musculaire ou osseuse

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter 1 à 10 personnes sur 1000) sont les suivants :

- **État mental** : hallucinations visuelles et auditives, altérations de la personnalité, incapacité à rester tranquille, confusion, sentiment de nervosité, dépression, troubles sexuels
- **Neurologiques** : trouble de la voix, incapacité à formuler et à comprendre des mots, troubles de la mémoire, démarche instable, troubles de l'équilibre, faiblesse d'un côté du corps, somnolence, inflammation des nerfs, anomalies du goût, anomalies du cerveau, évanouissement, perte de conscience, accident vasculaire cérébral, convulsions
- **Yeux** : démangeaisons et rougeur oculaires, réactions allergiques au niveau des yeux, affaissement de la paupière supérieure
- **Oreilles** : vertiges, congestion de l'oreille, gêne de l'oreille
- **Cœur** : irrégularité ou accélération du rythme cardiaque, douleur dans la poitrine, épanchement de liquide autour du cœur, crise cardiaque, insuffisance cardiaque
- **Vaisseaux sanguins** : inflammation d'une veine, bouffées de chaleur
- **Poumons et voies nasales** : écoulement nasal, troubles de la voix, obstruction nasale, érythème pharyngé, rhume des foins
- **Intestin et bouche** : reflux gastro-œsophagien, augmentation de la sécrétion salivaire, éruption excessive, inflammation des lèvres, troubles gastro-intestinaux, douleur buccale, contractions anormales des muscles de l'œsophage, obstruction de l'estomac et de l'intestin, ulcère de l'estomac, fibrose rétropéritonéale, dents friables et cassantes, difficulté de déglutition, troubles des glandes salivaires, hémorroïdes

- **Peau** : décoloration de la peau, desquamation de la peau, pilosité excessive du corps, rétrécissement des ongles, transpiration excessive,
- **Troubles généraux** : aggravation de l'état général, augmentation du poids, rougeur et gonflement au niveau du site d'injection, douleur cancéreuse et saignement, défaillance de plusieurs organes
- **Anomalies des analyses sanguines** : augmentation du taux sanguin de glucose, augmentation du taux sanguin de lipides, anomalies du temps de coagulation du sang, augmentation du nombre de globules dans le sang, augmentation ou diminution du taux de protéines
- **Autres** : augmentation de la fréquence des mictions, présence de sang dans l'urine, douleur dans le cou, mal de dos, douleur dans la poitrine, raideur musculaire ou crampe, gonflement articulaire, gêne dans les membres, faiblesse musculaire, inflammation articulaire et douleur

Les effets indésirables rares (pouvant affecter 1 à 10 personnes sur 10 000) et effets indésirables très rares (affectant moins de 1 personne sur 10 000) sont les suivants :

- insuffisance hépatique aiguë
- infection du pancréas
- fonte musculaire
- perte de l'odorat
- allergie à la lumière solaire
- coagulation généralisée et hémorragie
- affection de la substance blanche du cerveau
- affection grave avec formation de vésicules (cloques) au niveau de la peau, de la bouche et des organes génitaux
- récidive (réactivation) d'infection par le virus de l'hépatite B si vous avez souffert d'hépatite B (une infection du foie) dans le passé
- taux élevés d'ammoniaque dans le sang

Si vous manifestez un de ces effets indésirables ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Si un des effets indésirables devient grave, arrêtez la prise de Tneysuno et contactez immédiatement votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tneysuno

- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Teysuno

- Les substances actives sont le tégarfur, le giméracil et l'otéracil.
Chaque gélule contient 20 mg de tégarfur, 5,8 mg de giméracil et 15,8 mg d'otéracil (sous forme monopotassique).
- Les autres composants sont les suivants :
Contenu de la gélule : lactose monohydraté, stéarate de magnésium
Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), lauryl sulfate de sodium, talc
Encre : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), Carmin d'indigo (E132), cire de carnauba, gomme laque blanche, monooléate de glycéryle

Qu'est-ce que Teysuno et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules ont un corps blanc et une tête blanche portant l'inscription « TC442 » en gris. Elles sont conditionnées en plaquettes thermoformées de 14 gélules.

Chaque boîte contient 42 gélules ou 84 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Nordic group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Pays-Bas

Fabricant

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Pays-Bas

Laboratoires Macors
22 Rue Des Caillottes
89000 Auxerre
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>.