BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil en 11,8 mg oteracil (als monokalium).

Hulpstof met bekend effect
Elke harde capsule bevat 70,2 mg lactose-monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

De capsule heeft een opaak-witte body en opaak-bruine dop waarin in grijs "TC448" is gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Teysuno is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen:
- voor de behandeling van gevorderd maagcarcinoom indien in combinatie met cisplatine gegeven (zie rubriek 5.1);
- als monotherapie of in combinatie met oxaliplatine of irinotecan, met of zonder bevacizumab, voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor wie het niet mogelijk is om behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiovasculaire toxiciteit die optraden in de adjuvante of gemetastaseerde setting.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Teysuno dient alleen te worden voorgeschreven door een gekwalificeerd arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met antineoplastische geneesmiddelen.

De patiënten dienen poliklinische voorschriften mee te krijgen voor anti-emetica en voor middelen tegen diarree.

De BSA (*body surface area*) van de patiënt moet worden herberekend en de dosis Teysuno moet worden aangepast indien het gewicht van de patiënt met ≥ 10% daalt of stijgt ten opzichte van het gewicht dat gebruikt is voor de vorige berekening van de BSA, en de gewichtsverandering duidelijk niet in verband staat met vochtretentie.

Dosering

Bij gevorderd maagcarcinoom toegediend in combinatie met cisplatine

De aanbevolen standaarddosis Teysuno, wanneer het gegeven wordt in combinatie met cisplatine, is 25 mg/m^2 (uitgedrukt als tegafurgehalte) tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds, gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door 7 dagen rust (1 behandelingscyclus). Deze behandelingscyclus wordt om de 4 weken herhaald.

De standaarddosis en verlaagde doses Teysuno en cisplatine en de berekeningen naar lichaamsoppervlak (BSA, *body surface area*) voor doses Teysuno die in combinatie met cisplatine

worden gegeven, worden in respectievelijk Tabel 1 en 2 weergegeven.

De aanbevolen dosis cisplatine in dit regime is 75 mg/m^2 via intraveneuze infusie, eenmaal in de vier weken. Na 6 cycli moet de cisplatine worden gestaakt zonder stopzetten van Teysuno. Indien cisplatine wordt gestaakt voordat 6 cycli zijn voltooid, kan de behandeling met alleen Teysuno worden hervat wanneer wordt voldaan aan de criteria voor herstarten.

Patiënten die met Teysuno in combinatie met cisplatine worden behandeld, dienen nauwlettend te worden gemonitord. Laboratoriumonderzoek van hematologie, leverfunctie, nierfunctie en serumelektrolyten dient frequent te worden verricht. De behandeling dient te worden stopgezet indien progressieve ziekte of onverdraagbare toxiciteit wordt waargenomen.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van cisplatine voor informatie over hyperhydratievoorbehandeling.

Doses Teysuno bij gevorderd maagcarcinoom

Tabel 1: Standaarddosis en toegestane dosisverlagingen voor Teysuno en/of cisplatine bij gevorderd maagcarcinoom

Geneesmiddel	**Standaarddosis (mg/m^2)**		**Dosisverlaging 1 (mg/m^2)**		**Dosisverlaging 2 (mg/m^2)**
Teysuno	25[a]	→	20[a]	→	15[a]
en/of					
Cisplatine	75	→	60	→	45
[a] Uitgedrukt als tegafurgehalte.					

Dosisberekeningen voor Teysuno bij gevorderd maagcarcinoom

Tabel 2: Berekeningen van standaarddosis en verlaagde dosis bij gevorderd maagcarcinoom op basis van lichaamsoppervlak (m^2)

Doses Teysuno	**Elke dosis in mg (elke dosering)[a]**	**Totale dagelijkse dosis in mg[a]**	**Aantal capsules voor elke dosis (2 doses/dag)**	
Standaarddosis[a]: 25 mg/m^2			**Capsule 15 mg[a] (bruin/wit)**	**Capsule 20 mg[a] (wit)**
BSA ≥ 2,30 m^2	60	120	0	3
BSA = 2,10-2,29 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,90-2,09 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,70-1,89 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,50-1,69 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,30-1,49 m^2	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m^2	30	60	2	0
Eerste dosisverlaging[a]: tot 20 mg/m^2				
BSA ≥ 2,13 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,88-2,12 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,63-1,87 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,30-1,62 m^2	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m^2	20	40	0	1
Tweede dosisverlaging[a]: tot 15 mg/m^2				
BSA ≥ 2,17 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,67-2,16 m^2	30	60	2	0
BSA = 1,30-1,66 m^2	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m^2	15	30	1	0
Bereken de BSA tot de tweede decimaal. [a] Uitgedrukt als tegafurgehalte.				

Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom, als monotherapie of in combinatie met oxaliplatine of irinotecan, met of zonder bevacizumab, voor wie het niet mogelijk is om behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiotoxiciteit

De voorgestelde dosis bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor monotherapie is 30 mg/m^2 b.i.d. op dag 1-14 met een pauze van een week (± bevacizumab 7,5 mg/kg op dag 1). Voor combinatietherapie (met oxaliplatine of irinotecan) wordt aanbevolen 25 mg/m^2 b.i.d. op dag 1-14, gevolgd door een pauze van een week.

Doses Teysuno bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Tabel 3a: Standaarddosis en toegestane dosisverlagingen voor Teysuno-monotherapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Geneesmiddel	**Standaarddosis (mg/m^2)**		**Dosisverlaging 1 (mg/m^2)**		**Dosisverlaging 2 (mg/m^2)**
Teysuno	30[a]	→	25[a]	→	20[a]
[a] Uitgedrukt als tegafurgehalte.					

Tabel 3b: Standaarddosis en toegestane dosisverlagingen voor Teysuno-combinatietherapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Geneesmiddel	**Standaarddosis (mg/m^2)**		**Dosisverlaging 1 (mg/m^2)**
Teysuno	25[a]	→	20[a,e]
en/of			
oxaliplatine[b,c,d]	130	→	100[e]
irinotecan[c,d]	150-225[f]	→	[g]
[a] Uitgedrukt als tegafurgehalte [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, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. *Manuscript Submitted 2021.* [e] Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):376-388. [f] Hoewel de beste dosis van irinotecan niet bekend is en het middel in combinatie met Teysuno wordt gebruikt met een spreiding van 150-225 mg/m^2, stamt de meest relevante ervaring van een irinotecandosering van 180-200 mg/m^2. [g] Er kan geen aanbeveling worden gedaan en de dosisverlaging hangt af van de startdosis.			

Dosisberekeningen voor Teysuno bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Tabel 4: Berekeningen van standaarddosis en verlaagde dosis op basis van lichaamsoppervlak (m^2) bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Doses Teysuno	**Elke dosis in mg (elke dosering)[a]**	**Totale dagelijkse dosis in mg[a]**	**Aantal capsules voor elke dosis (2 doses/dag)**	
Standaarddosis[a]: 30 mg/m^2			**Capsule 15 mg[a] (bruin/wit)**	**Capsule 20 mg[a] (wit)**
BSA ≥ 2,30 m^2	70	140	2	2

BSA = 2,10-2,29 m^2	65	130	3	1
BSA = 1,90-2,09 m^2	60	120	0	3
BSA = 1,70-1,89 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,50-1,69 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,30-1,49 m^2	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m^2	35	70	1	1
Eerste dosisverlaging[a]: tot 25 mg/m^2				
BSA ≥ 2,30 m^2	60	120	0	3
BSA = 2,10-2,29 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,90-2,09 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,70-1,89 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,50-1,69 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,30-1,49 m^2	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m^2	30	60	2	0
Tweede dosisverlaging[a]: tot 20 mg/m^2				
BSA ≥ 2,13 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,88-2,12 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,63-1,87 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,30-1,62 m^2	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m^2	20	40	0	1
Bereken de BSA tot de tweede decimaal. [a] Uitgedrukt als tegafurgehalte Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93 # 25 mg/m2 is de standaarddosis in geval van combinatietherapie met oxaliplatine of irinotecan				

Aanpassingen tijdens de behandeling

Algemeen

Toxiciteit door toediening van Teysuno dient te worden behandeld middels symptomatische behandeling en/of onderbreken van de behandeling of dosisverlaging. Patiënten die Teysuno gebruiken, dienen geïnformeerd te worden over de risico's en de instructie te krijgen onmiddellijk contact op te nemen met hun arts indien matige of ernstige toxiciteit optreedt.

De doses die vanwege toxiciteit worden overgeslagen, worden niet vervangen; en indien een patiënt na inname van een dosis braakt, dient deze dosis niet te worden vervangen.

Zodra de dosis Teysuno is verlaagd, dient deze niet meer te worden verhoogd.

Criteria voor dosisaanpassing van Teysuno

Dosisaanpassingen vanwege toxiciteit dienen te worden gemaakt volgens Tabellen 1, 3, 5, 6 en 7. In geval van toxiciteit kunnen maximaal twee achtereenvolgende dosisverlagingen worden toegepast voor elk geneesmiddel, zoals beschreven in Tabel 1 voor gevorderd maagcarcinoom en Tabel 3 voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Elke dosisverlaging komt neer op een verlaging van de dosis met ongeveer 20-25%.

Zie Tabel 2 voor meer informatie over het aantal capsules Teysuno dat moet worden toegediend voor elk dosisniveau in geval van gevorderd maagcarcinoom.

Zie Tabel 4 voor meer informatie over het aantal capsules Teysuno dat moet worden toegediend voor elk dosisniveau in geval van gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Zie Tabel 8 voor de minimumcriteria voor hervatting van de behandeling met Teysuno.

Dosisaanpassingen van Teysuno vanwege toxiciteit bij gebruik in combinatie met cisplatine kunnen op twee manieren worden uitgevoerd.

Gedurende een 4-weekse behandelingscyclus

Teysuno wordt alleen toegediend op Dag 1 tot 21 van elke cyclus, d.w.z. de behandeling mag niet worden gegeven op Dag 22 tot 28 van een cyclus. Behandelingsdagen die in een cyclus worden overgeslagen waarbij het geneesmiddel niet werd gegeven in verband met toxiciteit dienen niet te worden vervangen.

Tijdens een behandelingscyclus dient dosisaanpassing te worden uitgevoerd voor elk afzonderlijk geneesmiddel dat mogelijk een oorzakelijk verband heeft met de toxiciteit, indien een dergelijk onderscheid kan worden gemaakt. Indien beide geneesmiddelen geacht worden de toxiciteit te veroorzaken, of indien het niet mogelijk is om een onderscheid te maken, dan dient dosisverlaging te worden uitgevoerd voor beide geneesmiddelen, volgens het aanbevolen schema voor dosisverlagingen.

Bij aanvang van de vervolgbehandelingscycli

Indien uitstel van de behandeling met Teysuno of cisplatine is geïndiceerd, dan moet de toediening van beide geneesmiddelen worden uitgesteld totdat aan de vereisten voor herstarten van beide middelen is voldaan, tenzij een van de twee geneesmiddelen permanent is gestaakt.

Dosisaanpassingen voor Teysuno wegens bijwerkingen in het algemeen, met uitzondering van hematologische en renale toxiciteit.

Tabel 5: Schema voor dosisverlaging van Teysuno voor behandelinggerelateerde toxiciteit in het algemeen, met uitzondering van hematologische en renale toxiciteit

Toxiciteitsgraad[a]	**Dosiswijzigingen Teysuno binnen een behandelingscyclus van 21 dagen**	**Dosisaanpassing Teysuno voor volgende dosis / volgende cyclus**
Graad 1		
Elk voorval	Handhaaf behandeling op hetzelfde dosisniveau	Geen
Graad 2[b,c]		
Elk voorval	Schort behandeling op tot graad 0 of 1	Geen
Graad 3 of hoger[c]		
Eerste voorval	Schort behandeling op tot graad 0 of 1	Verlaag eerder niveau met 1 dosisniveau
Tweede voorval	Schort behandeling op tot graad 0 of 1	Verlaag eerder niveau met 1 dosisniveau
Derde voorval	Staak behandeling	Staak behandeling

[a] Volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van het Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versie 3.0.
[b] Voor misselijkheid en/of braken graad 2 dient voordat de Teysuno-therapie wordt opgeschort de anti-emeticatherapie te worden geoptimaliseerd.
[c] Naar het oordeel van de behandeld arts kunnen patiënten de behandeling voortzetten zonder dosisverlaging of onderbreking vanwege bijwerkingen (ongeacht graad) waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze ernstig of levensbedreigend worden (bijv. alopecia, veranderingen in seksueel functioneren en droge huid).

Dosisaanpassingen vanwege renale toxiciteit

De creatinineklaring (CrCl) moet voor elke cyclus, vóór aanvang van behandeling op Dag 1, worden bepaald.

Tabel 6: Dosisaanpassingen voor Teysuno en cisplatine op basis van de creatinineklaring bij de start van een behandelingscyclus

Creatinineklaring	**Dosisaanpassing Teysuno bij de start van de behandelingscyclus**	**Dosisaanpassing cisplatine bij de start van de behandelingscyclus**
≥50 ml/min	Geen dosisaanpassing	Geen dosisaanpassing
30 tot 49 ml/min	Start behandeling met een dosisverlaging met één niveau	Start cisplatinebehandeling met een dosisverlaging van 50% ten opzichte van de vorige cyclus
<30 ml/min[a]	Schort behandeling op totdat wordt voldaan aan hervattingscriterium (≥ 30 ml/min) en start behandeling vervolgens met een dosisverlaging met één niveau	Schort cisplatinebehandeling op totdat wordt voldaan aan hervattingscriterium (≥ 30 ml/min) en start behandeling vervolgens met een dosisverlaging van 50% ten opzichte van de vorige cyclus
[a] Behandeling voor patiënten met CrCl <30 ml/min wordt niet aanbevolen tenzij de voordelen van een behandeling met Teysuno duidelijk opwegen tegen de risico's. Raadpleeg "*Dosisaanpassingen voor bijzondere bevolkingsgroepen / Nierfunctiestoornissen*" voor richtlijn.		

Dosisaanpassingen in verband met hematologische toxiciteit

Tabel 7: Hematologische toxiciteit waarvoor de behandeling met Teysuno moet worden opgeschort

Eenheden	Neutrofielen	Bloedplaatjes	Hemoglobine	Teysuno dosisaanpassing
IE	< 0,5 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l	4,0 mmol/l)	Schort behandeling op totdat voldaan wordt aan hervattingscriterium (zie Tabel 8) en start behandeling vervolgens met een dosisverlaging met één niveau.

Hervattingscriteria voor behandeling met Teysuno

Tabel 8: Minimumcriteria voor hervatting van Teysunobehandeling na opschorting vanwege een toxiciteit

Niet-hematologisch	Hematologisch
Baseline of graad 1	Bloedplaatjes ≥ 100 x 10^9/l
Berekende creatinineklaring ≥ 30 ml/min[a]	Neutrofielen ≥ 1,5 x 10^9/l
	Hemoglobine ≥ 6,2 mmol/l
CrCl moet aan het begin van elke cyclus worden berekend, vóór de start van behandeling met Teysuno op Dag 1.	
[a] Behandeling voor patiënten met CrCl <30 ml/min wordt niet aanbevolen tenzij de voordelen van een behandeling met Teysuno duidelijk opwegen tegen de risico's. Raadpleeg "*Dosisaanpassingen voor bijzondere bevolkingsgroepen / Nierfunctiestoornissen*" voor richtlijn.	

Dosisaanpassingen voor bijzondere bevolkingsgroepen

Nierfunctiestoornissen

- Lichte nierfunctiestoornis (CrCl 51 tot 80 ml/min)

Er wordt geen aanpassing van de standaarddosis geadviseerd bij patiënten met lichte nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

- Matige nierfunctiestoornis (CrCl 30 tot 50 ml/min)

De aanbevolen standaarddosis voor patiënten met matige nierfunctiestoornissen is 20 mg/m^2 tweemaal daags (uitgedrukt als tegafurgehalte) (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

- Ernstige nierfunctiestoornissen (CrCl lager dan 30 ml/min)

Hoewel grofweg dezelfde dagelijkse blootstelling aan 5-FU verwacht zou worden bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen bij een dosis van 20 mg/m^2 eenmaal daags vergeleken met 30 mg/m^2 tweemaal daags bij patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 5.2), wordt toediening van Teysuno niet aanbevolen vanwege een mogelijk hogere incidentie van bijwerkingen in de vorm van bloed- en lymfestelselstoornissen, tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Teysuno bij patiënten met nierziekte in het eindstadium bij wie dialyse noodzakelijk is (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Voor beide indicaties wordt geen aanpassing van de standaarddosis geadviseerd voor patiënten met een leeftijd van ≥ 70 jaar (zie rubriek 4.8).

Voor oudere, kwetsbaardere patiënten is in geval van gemetastaseerd colorectaal carcinoom en wanneer het niet mogelijk is om de behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiotoxiciteit, de aanbevolen dosis 20 mg/m^2 (uitgedrukt als tegafurgehalte) tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds, gedurende 14 opeenvolgende dagen gevolgd door een pauze van 7 dagen, in combinatie met een verlaagde dosis oxaliplatine (100 mg/m^2 op dag 1 van een cyclus van 3 weken).

Leverfunctiestoornissen

Voor beide indicaties wordt geen aanpassing van de standaarddosis geadviseerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Etniciteit

Voor beide indicaties wordt geen aanpassing van de standaarddosis geadviseerd voor patiënten van Aziatische etniciteit (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Teysuno bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Teysuno mag daarom niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

De capsules moeten ten minste 1 uur vóór of 1 uur na een maaltijd via de mond worden ingenomen met water (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidinetherapie.
- Bekende totale dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Ernstige beenmergdepressie (ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie; zie rubriek 4.2, Tabel 7).
- Patiënten met nierziekte in het eindstadium bij wie dialyse noodzakelijk is.
- Medetoediening van andere fluoropyrimidines bij Teysuno.
- Recente of gelijktijdige behandeling met brivudine (zie rubriek 4.4 en 4.5 voor geneesmiddelinteracties).
- Contra-indicaties voor cisplatine, oxaliplatine, irinotecan en bevacizumab: raadpleeg de desbetreffende Samenvattingen van de Productkenmerken (SPC's).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dosisbeperkende toxiciteiten zijn onder meer diarree en dehydratie. De meeste bijwerkingen zijn reversibel en kunnen worden behandeld middels symptomatische behandeling, dosisonderbrekingen en dosisverlagingen.

Beenmergdepressie

Beenmergdepressie in verband met de behandeling, waaronder neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie en pancytopenie zijn gemeld bij patiënten die met Teysuno in combinatie met cisplatine werden behandeld. Patiënten met lage aantallen witte bloedcellen dienen nauwlettend te worden gemonitord ter controle op infectie en risico's van andere complicaties van neutropenie en te worden behandeld indien er een medische indicatie bestaat (bijv. antibiotica, granulocyte-colony-stimulating factor [G-CSF]).Patiënten met lage aantallen bloedplaatjes hebben een verhoogd risico van bloedingen en dienen nauwlettend te worden gemonitord. De dosis moet worden aangepast zoals in rubriek 4.2 is aanbevolen.

Hepatitis B-virusreactivatie

Toediening van Teysuno aan dragers van het hepatitis B-virus, HBcAg-negatieve en anti-HBc-positieve patiënten, of HBsAg-negatieve en anti-HBs-positieve patiënten, kan leiden tot reactivatie van het hepatitis B-virus.

Patiënten moeten worden getest op HBV-infectie voor instelling van de behandeling met Teysuno. Bij patiënten met serologisch aangetoonde hepatitis B (inclusief patiënten met een actieve infectie) en bij patiënten die tijdens de behandeling positief testen op HBV-infectie, moet een deskundige op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van hepatitis B worden geraadpleegd. Dragers van HBV bij wie behandeling met Teysuno noodzakelijk is, moeten gedurende de gehele behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van actieve HBV-infectie en er wordt follow-up aan de hand van leverfunctietesten of virusmarkers aanbevolen.

Diarree

Patiënten met diarree dienen nauwlettend te worden gemonitord en dienen vocht- en elektrolytenvervanging te krijgen indien zij uitgedroogd raken. Profylactische behandeling voor diarree dient indien geïndiceerd te worden toegediend. Standaard antidiarreetherapie (bijv. loperamide) en intraveneus vocht/elektrolyten dienen vroegtijdig te worden gestart indien diarree optreedt. Opschorting/aanpassing van de dosering dient plaats te vinden bij optreden van diarree van graad 2 of hoger indien de symptomen ondanks adequate behandeling persisteren.

Dehydratie

Dehydratie en daarmee verband houdende elektrolytverstoringen dienen voorkomen te worden en bij de eerste verschijnselen te worden gecorrigeerd. Patiënten met anorexie, asthenie, misselijkheid, braken, diarree, stomatitis en gastro-intestinale obstructie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van dehydratie. Dehydratie moet agressief worden behandeld door middel van rehydratie en andere passende maatregelen. Indien dehydratie van graad 2 (of hoger) optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden opgeschort en de dehydratie te worden gecorrigeerd. De behandeling mag niet worden hervat totdat de dehydratie en onderliggende oorzaken gecorrigeerd zijn of adequaat onder controle zijn gebracht. Doses dienen voor zover nodig te worden aangepast vanwege optredende bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Renale toxiciteit

Behandeling met Teysuno in combinatie met cisplatine kan gepaard gaan met een voorbijgaande daling van glomerulaire filtratiesnelheid, die primair veroorzaakt wordt door prerenale factoren (bijv. dehydratie, elektrolytendisbalans, enz.). Bijwerkingen van graad 3 of hoger, zoals verhoogde bloedcreatinine, verlaagde creatinineklaring, toxische nefropathie en acuut nierfalen zijn alle gemeld

bij patiënten die Teysuno ontvingen in combinatie met cisplatine (zie rubriek 4.8). Om vroegtijdige veranderingen in de nierfunctie tijdens de behandeling op te sporen, dienen de nierparameters nauwlettend te worden gemonitord (bijv. serumcreatinine, CrCl). Indien een achteruitgang van de glomerulaire filtratiesnelheid wordt waargenomen, dienen de doseringen van Teysuno en/of cisplatine aangepast te worden volgens Tabel 6, en dienen passende ondersteunende maatregelen te worden genomen (zie rubriek 4.2).

Dehydratie en diarree kunnen het risico van renale toxiciteit voor cisplatine verhogen. Hyperhydratie (geforceerde diurese) dient te worden toegediend volgens de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine om het risico van renale toxiciteit in verband met cisplatinetherapie te verlagen.

Gimeracil verhoogt de blootstelling aan 5-fluorouracil (5-FU) door remming van DPD, het primaire enzym voor metabolisatie van 5-FU. Gimeracil wordt primair geklaard door de nier (zie rubriek 5.2); in patiënten met nierinsufficiëntie is de renale gimeracilklaring derhalve verlaagd en de blootstelling aan 5-FU dientengevolge verhoogd. Verwacht kan worden dat de behandelinggerelateerd toxiciteit stijgt naarmate de blootstelling aan 5-FU stijgt (zie rubriek 5.2).

Ernstige nierfunctiestoornissen

Een behandeling met Teysuno wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen vanwege de mogelijk hogere incidentie van bijwerkingen van het bloed- en lymfestelsel en de mogelijkheid van onverwachte hogere blootstelling aan 5-FU als gevolg van fluctuaties in de nierfunctie bij deze patiënten, tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico’s (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Oculaire toxiciteit

De meest voorkomende behandelinggerelateerde oculaire stoornissen onder patiënten in onderzoeken in Europa/Verenigde Staten (EU/VS) die behandeld werden met Teysuno in combinatie met cisplatine waren lacrimale stoornissen (8,8%), zoals verhoogde traanafscheiding, droge ogen en verworven dacryostenose (zie rubriek 4.8).

De meeste oculaire reacties verdwijnen of verbeteren na opschorting van het geneesmiddel en de juiste behandeling (instillatie van kunsttranen, antibiotische oogdruppels, implantatie van glazen of siliconen buisjes in lacrimale punctas of canaliculi en/of gebruik van een bril in plaats van contactlenzen). Van belang is oculaire reacties vroegtijdig te herkennen, door onder meer een vroegtijdig oftalmologisch consult in geval van persisterende of visusverminderende oculaire symptomen zoals lacrimatie of corneale symptomen.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor oogaandoeningen bij cisplatinetherapie.

Cumarinederivaat-anticoagulans

Bij patiënten die orale cumarinederivaat-anticoagulantia ontvangen, moet de anticoagulansrespons (International Normalized Ratio voor protrombinetijd [INR] of protrombinetijd [PT]) nauwlettend worden gemonitord en moet de dosis van het anticoagulans op basis hiervan worden aangepast (zie rubriek 4.5). Het gebruik van cumarinederivaat-anticoagulans in klinische trials is in verband gebracht met verhoogde INR-waarden en gastro-intestinale bloeding, bloedingsneiging, hematurie en anemie bij patiënten die Teysunotherapie ontvingen.

Brivudine

Brivudine mag niet gelijktijdig toegediend worden met Teysuno. Fatale gevallen zijn gemeld als gevolg van een interactie met capecitabine. Er moet ten minste 4 weken tijd zitten tussen het einde van de behandeling met brivudine en het starten van de behandeling met Teysuno. Behandeling met brivudine kan 24 uur na de laatste dosis Teysuno worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5). Wanneer brivudine per ongeluk toegediend wordt aan patiënten die behandeld worden met Teysuno, moeten

effectieve maatregelen genomen worden om de toxiciteit van Teysuno te reduceren. Onmiddellijke opname in het ziekenhuis wordt aanbevolen. Alle maatregelen om systemische infecties en dehydratie te voorkomen moeten worden getroffen.

DPD-inductoren

Indien een DPD-inductor gelijktijdig met Teysuno wordt toegediend, bereikt de blootstelling van 5-FU mogelijk het effectieve niveau niet. Omdat er op dit moment geen DPD-inductoren bekend zijn, kan de wisselwerking tussen een DPD-inductor en Teysuno echter niet worden geëvalueerd.

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie:

DPD-activiteit is snelheidsbeperkend in het katabolisme van 5-fluorouracil (zie rubriek 5.2). Patiënten met DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op fluoropyrimidinegerelateerde toxiciteit, waaronder bijvoorbeeld stomatitis, diarree, slijmvliesontsteking, neutropenie en neurotoxiciteit.

DPD-deficiëntiegerelateerde toxiciteit treedt meestal op gedurende de eerste cyclus van de behandeling of na een verhoging van de dosis.

Totale DPD-deficiëntie

Totale DPD-deficiëntie komt zelden voor (0,01-0,5% van de Kaukasische populatie). Patiënten met totale DPD-deficiëntie hebben een groot risico op levensbedreigende of fatale toxiciteit en mogen niet worden behandeld met Teysuno (zie rubriek 4.3).

Gedeeltelijke DPD-deficiëntie

Gedeeltelijke DPD-deficiëntie treft naar schatting 3-9% van de Kaukasische populatie. Patiënten met gedeeltelijke DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op ernstige en potentieel levensbedreigende toxiciteit. Een verlaagde aanvangsdosis moet worden overwogen om deze toxiciteit te beperken. DPD-deficiëntie moet als parameter worden meegewogen in combinatie met andere routinemetingen voor dosisverlaging. Een verlaging van de aanvangsdosis kan de werkzaamheid van de behandeling beïnvloeden. In afwezigheid van ernstige toxiciteit kunnen vervolgdoses worden verhoogd onder nauwlettende controle.

Testen op DPD-deficiëntie

Het wordt aanbevolen om vóór aanvang van de behandeling met Teysuno op fenotype en/of genotype te testen, ondanks onzekerheden over de optimale testmethodologie vóór de behandeling. Geldende klinische richtlijnen dienen in beschouwing te worden genomen.

Als dit niet al eerder gedaan is, wordt testen aanbevolen bij patiënten voor wie overschakeling van een ander fluoropyrimidine op Teysuno wordt overwogen vanwege hand-voetsyndroom of cardiovasculaire toxiciteit, om vast te stellen of een DPD-fenotype en/of genotype een rol zou kunnen hebben gespeeld bij de ontwikkeling van toxiciteit bij behandeling met het andere fluoropyrimidine.

Genotypische karakterisering van DPD-deficiëntie

Met testen op zeldzame mutaties van het DPYD-gen voorafgaand aan de behandeling kunnen patiënten met DPD-deficiëntie worden geïdentificeerd.

De vier DPYD-varianten c.1905+1G>A [ook bekend als DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3 kunnen totale afwezigheid of verlaging van de DPD-enzymactiviteit veroorzaken. Andere zeldzame varianten kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteit.

Van bepaalde homozygote en *compound* (samengestelde) heterozygote mutaties in het

DPYD-genlocus (bijvoorbeeld combinaties van de vier varianten met ten minste één allel van c.1905+1G>A of c.1679T>G) is bekend dat zij totale of bijna totale afwezigheid van DPD-enzymactiviteit veroorzaken.

Patiënten met bepaalde heterozygote DPYD-varianten (waaronder c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3-varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit wanneer zij worden behandeld met fluoropyrimidines.

De frequentie van het heterozygote c.1905+1G>A-genotype in het DPYD-gen bij Kaukasische patiënten is ongeveer 1%, 1,1% voor c.2846A>T, 2,6-6,3% voor c.1236G>A/HapB3-varianten en 0,07 tot 0,1% voor c.1679T>G.

Gegevens over de frequentie van de vier DPYD-varianten in andere dan de Kaukasische populatie zijn beperkt. Momenteel worden de vier DPYD-varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3) beschouwd als vrijwel afwezig in populaties van Afrikaanse (Afro-Amerikaanse) of Aziatische origine.

Fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie

Voor de fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie wordt aanbevolen de pretherapeutische bloedconcentraties van het endogene DPD-substraat uracil (U) in plasma te meten.

Verhoogde uracilconcentraties vóór de behandeling worden in verband gebracht met een verhoogd risico op toxiciteit. Ondanks onzekerheden over de uracildrempels die totale en gedeeltelijke DPD-deficiëntie definiëren, moet een uracilconcentratie in het bloed ≥ 16 ng/ml en < 150 ng/ml worden beschouwd als kenmerkend voor gedeeltelijke DPD-deficiëntie en geassocieerd met een verhoogd risico op fluoropyrimidinetoxiciteit. Een uracilconcentratie in het bloed ≥ 150 ng/ml moet worden beschouwd als kenmerkend voor totale DPD-deficiëntie en geassocieerd met een risico op levensbedreigende of fatale fluoropyrimidinetoxiciteit.

Microsatelliet-instabiliteit (MSI)

Teysuno is niet onderzocht bij maagkankerpatiënten met MSI. Het verband tussen 5-FU-gevoeligheid en MSI bij patiënten met maagcarcinoom is niet duidelijk en het verband tussen Teysuno en MSI bij maagkanker is niet bekend.

Glucose/galactose intolerantie/malabsorptie

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Andere orale fluoropyrimidines

Er zijn geen klinische trials beschikbaar waarin Teysuno wordt vergeleken met andere orale 5-FU-verbindingen. Daarom kan Teysuno niet worden gebruikt als vervanging van andere orale 5-FU-producten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij volwassen of pediatrische patiënten.

Brivudine

Een klinisch significante interactie is beschreven tussen brivudine en fluoropyrimidines (bijvoorbeeld capecitabine, 5-FU, tegafur) als gevolg van de remming van dihydropyrimidine dehydrogenase door brivudine. Deze interactie, die leidt tot een toegenomen fluoropyrimidinetoxiciteit, is potentieel fataal. Daarom mag brivudine niet gelijktijdig met Teysuno toegediend worden (zie rubriek 4.3 en 4.4). Er moet ten minste 4 weken tijd zitten tussen het einde van de behandeling met brivudine en het starten van de behandeling met Teysuno. Behandeling met brivudine kan 24 uur na de laatste dosis Teysuno worden gestart.

Andere fluoropyrimidines

Medetoediening van andere fluoropyrimidines zoals capecitabine, 5-FU, tegafur of flucytosine kan tot extra toxiciteiten leiden en is gecontra-indiceerd. Een minimale wash-outperiode van 7 dagen wordt aanbevolen tussen de toediening van Teysuno en andere fluoropyrimidines. De wash-outperiode zoals beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken van andere fluoropyrimidine-geneesmiddelen dient te worden aangehouden indien Teysuno wordt toegediend na andere fluoropyrimidine-geneesmiddelen.

CYP2A6-remmers

Omdat CYP2A6 het belangrijkste enzym is dat verantwoordelijk is voor de conversie van tegafur naar 5-FU, dient medetoediening van een bekende CYP2A6-remmer en Teysuno te worden vermeden, omdat de werkzaamheid van Teysuno hierdoor kan worden verlaagd (zie rubriek 5.2).

Folinaat/Foliumzuur

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van foliumzuur met Teysuno in combinatie met cisplatine. Metabolieten van folinaat/foliumzuur vormen echter een ternaire structuur met thymidylaatsynthase en fluorodesoxy-uridinemonofosfaat (FdUMP), dat mogelijk de cytotoxiciteit van 5-FU verhoogt. Voorzichtigheid is geboden omdat bekend is dat foliumzuur de activiteit van 5-FU versterkt.

Nitro-imidazolen, waaronder metronidazol en misonidazol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van nitromidazolen met Teysuno in combinatie met cisplatine. Nitromidazolen kunnen echter de klaring van 5-FU verlagen en zo de plasmaspiegels van 5-FU verhogen. Voorzichtigheid is geboden omdat medetoediening de toxiciteit van Teysuno kan verhogen.

Methotrexaat

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van methotrexaat met Teysuno in combinatie met cisplatine. Polyglutamaat-methotrexaat remt echter thymidylaatsynthase en dihydrofolaatreductase, waardoor de cytotoxiciteit van 5-FU mogelijk stijgt. Voorzichtigheid is geboden omdat medetoediening de toxiciteit van Teysuno kan verhogen.

Clozapine

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van clozapine met Teysuno in combinatie met cisplatine. Vanwege mogelijke additieve farmacodynamische effecten (myelotoxiciteit) is voorzichtigheid geboden, omdat medetoediening het risico en de ernst van hematologische toxiciteit van Teysuno kan verhogen.

Cimetidine

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van cimetidine met Teysuno in combinatie met cisplatine. Medetoediening kan echter de klaring verlagen en zo de plasmaspiegels van

5-FU verhogen. Voorzichtigheid is geboden omdat medetoediening de toxiciteit van Teysuno kan verhogen.

Cumarinederivaat-anticoagulans

De activiteit van een cumarinederivaat-anticoagulans werd door Teysuno versterkt. Voorzichtigheid is geboden, omdat mede-toediening van Teysuno en cumarine-anticoagulatietherapie het risico van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Fenytoïne

Fluoropyrimidines kunnen de plasmaconcentratie van fenytoïne verhogen wanneer zij gelijktijdig worden toegediend met fenytoïne, waardoor fenytoïnetoxiciteit wordt veroorzaakt. Frequente controle van de bloed-/plasmaspiegels van fenytoïne wordt geadviseerd wanneer Teysuno en fenytoïne gelijktijdig worden toegediend. Indien geïndiceerd, dient de dosis fenytoïne te worden aangepast volgens de Samenvatting van de Productkenmerken voor fenytoïne. Indien zich fenytoïnetoxiciteit ontwikkelt, dienen passende maatregelen te worden genomen.

Overige

Op basis van niet-klinische gegevens kan allopurinol de antitumoractiviteit verlagen vanwege onderdrukking van fosforylatie van 5-FU. Gelijktijdige toediening met Teysuno dient daarom te worden vermeden.

Voedsel

Toediening van Teysuno met een maaltijd reduceerde blootstelling aan oteracil en gimeracil, met een meer uitgesproken effect voor oteracil dan voor gimeracil (zie rubriek 5.2). Het moet ten minste 1 uur vóór of 1 uur na de maaltijd worden ingenomen met water (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te worden geadviseerd niet zwanger te worden terwijl zij de behandeling met dit geneesmiddel ondergaan.

Mannelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling met Teysuno.
Vrouwelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling met Teysuno.

Zwangerschap

Teysuno is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Er zijn enkele gevallen van foetale afwijkingen gemeld. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Net als andere fluoropyrimidines, kan Teysuno embryosterfte en teratogeniciteit bij dieren veroorzaken (zie rubriek 5.3). Indien de patiënt tijdens de behandeling met Teysuno zwanger wordt, dient de behandeling te worden beëindigd en moet het potentiële risico voor de foetus worden besproken. Genetische counseling dient te worden overwogen.

Borstvoeding

Teysuno is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend of Teysuno in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat Teysuno/ metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Teysuno.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Teysuno in combinatie met cisplatine op de vruchtbaarheid van mensen. Niet-klinische onderzoeken hebben aangetoond dat Teysuno de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten niet leek te beïnvloeden (zie rubriek 5.3).

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor de effecten van cisplatine op vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Teysuno heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat vermoeidheid, duizeligheid, wazig zien en misselijkheid vaak voorkomende bijwerkingen zijn van Teysuno in combinatie met cisplatine.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van Teysuno in combinatie met cisplatine is primair gebaseerd op gegevens uit klinisch onder 593 patiënten met gevorderd maagcarcinoom die met deze therapie werden behandeld. Daarnaast is er postmarketing-ervaring in meer dan 866.000 Aziatische (voornamelijk Japanse) patiënten.

Onder de 593 patiënten die met Teysuno werden behandeld in combinatie met cisplatine waren de meest voorkomende ernstige bijwerkingen (graad 3 of hoger met een frequentie van ten minste 10%) neutropenie, anemie en vermoeidheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende indeling wordt gebruikt om de bijwerkingen per frequentie te rangschikken: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De frequenties van bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms optraden zijn afkomstig van 593 patiënten die met Teysuno in combinatie met cisplatine werden behandeld in het kader van klinische trials. De frequenties van medisch relevante zelden en zeer zelden optredende bijwerkingen worden geschat op basis van postmarketing-bewaking van 866.000 patiënten in Azië (voornamelijk uit Japan) die een behandeling kregen op basis van Teysuno. Elke term wordt alleen in de meest voorkomende categorie getoond en binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 9: Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst

Systeem/ orgaanklasse[a]	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden / Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen:			Neutropene sepsis, septische shock, sepsis, infectie, pneumonie, bacteriëmie, luchtweginfectie, infectie van de bovenste luchtwegen, acute pyelonefritis, urineweginfectie, faryngitis, nasofaryngitis, rinitis, infectie van het gebit, candidiasis, orale herpes, paronychia, furunkel	Hepatitis B-virusreactivatie

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Tumorhemorragie, pijn in de tumor	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie	Febriele neutropenie, lymfopenie	Pancytopenie, verlengde protrombinetijd, International Normalised Ratio verhoogd, hypoprotrombinemie, protrombinetijd verkort, granulocytose, leukocytose, eosinofilie, lymfocytose, monocytenwaarde verlaagd, monocytenwaarde verhoogd, trombocythemie	Consumptie-coagulopathie
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			Bijnierbloeding	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Anorexie	Dehydratie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hypoalbuminemie, hyperkaliëmie	Hyperglykemie, verhoogde alkalische fosfatase in bloed, bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, hypofosfatemie, hypermagnesiëmie, jicht, hypoproteïnemie, hyperglobulinemie, hyperlipidemie, orale opname verlaagd	
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Verwardheid, rusteloosheid, persoonlijkheidsstoornis, hallucinatie, depressie, angst, verminderd libido, seksuele remming	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifere neuropathie	Duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie,	Cerebrovasculair accident, cerebellair infarct, cerebrovasculaire stoornis, convulsie, ischemische beroerte, syncope, hemiparese, afasie, ataxie, metabole encefalopathie, bewustzijnsverlies, akoestische neuritis, geheugenstoornis, evenwichtsstoornis, slaperigheid, tremor, ageusie, parosmie, branderig gevoel, prikkelend/kriebelend gevoel	Leuko-encefalopathie, anosmie
Oogaandoeningen		Visusstoornis, lacrimale stoornis, conjunctivitis, cornea-aandoening [b]	Oogallergie, ooglidptosis, erytheem van ooglid	

Systeem/ orgaanklasse[a]	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden / Zeer zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Gehoorstoornis, doofheid	Vertigo, oorverstopping, oorongemak	
Hartaandoening en			Hartfalen, acuut myocardinfarct, pericardiale effusie, atriumfibrilleren, angina pectoris, hartfibrilleren, tachycardie, palpitaties	
Bloedvat-aandoeningen		Hypotensie, diepe veneuze trombose, hypertensie	Trombose in de arteria iliaca, hypovolemische shock, arteriële trombose in een ledemaat, trombose, blozen, veneuze bekkentrombose, tromboflebitis, flebitis, superficiële flebitis, orthostatische hypotensie, hematoom, hyperemie, opvliegers	
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu, epistaxis, hikken, hoesten	Pulmonale embolie, luchtwegbloeding, inspanningskortademigheid, faryngolaryngeale pijn, rinorroe, faryngeaal erytheem, allergische rinitis, dysfonie, productieve hoest, neusverstopping	Interstitiële longaandoening
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, braken, nausea, obstipatie	Gastro-intestinale bloeding, stomatitis, gastro-intestinale ontsteking, flatulentie, abdominale pijn, dysfagie, abdominaal ongemak, dyspepsie, droge mond	Gastro-intestinale perforatie, oesofagitis, gastro-intestinale infectie, ileus, gastro-intestinale obstructie, ascites, lipoedeem, oesofageaal spasme, maagzweer, gastro-oesofageale reflux, refluxgastritis, retroperitoneale fibrose, gastro-intestinale stoornis, anale bloeding, hemorroïden, hypersalivatie, kokhalzen, speekselklierstoornis, cheilitis, aerofagie, ructus, glossodynie, orale pijn, broos gebit	Acute pancreatitis, ileitis terminalis
Lever- en gal-aandoeningen		Hyperbilirubinemie, verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase	Afwijkende leverfunctietest, verhoogd gammaglutamyltransferase	Acuut leverfalen
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Palmair-plantair erytrodysesthesie-syndroom, huiduitslag, hyperpigmentatie van de huid, droge huid, pruritus, alopecie	Exfoliatieve uitslag, huidexfoliatie, necrolytisch migratoir erytheem, bloedblaar, allergische dermatitis, huidreactie, dermatitis acneiforme, erytheem, verhoogde neiging tot blauwe plekken, purpura, hyperhidrose, nachtelijk transpireren, nagelatrofie, pigmentatiestoornis, huidverkleuring, hypertrichose	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnson-syndroom, fotosensitiviteits-reactie, nagelafwijkingen
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spier- of botpijn	Spierspasmen, artralgie, pijn in extremiteit, rugpijn, nekpijn, botpijn, gewrichtszwelling, zeurende pijn in de ledematen, strakke spieren, spierzwakte	Rhabdomyolyse
Nier- en urineweg-aandoeningen		nierfalen, verhoogd bloedcreatinine, glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd, bloedureum verhoogd	Toxische nefropathie, oligurie, hematurie, nierfunctiestoornis, pollakiurie, bloedcreatinine verhoogd, verlaagd bloedcreatinine	
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen			Erectiele disfunctie, gevoelige borsten, pijn in de tepel	

Systeem/ orgaanklasse[a]	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden / Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Vermoeidheid/ asthenie	Mucosale ontsteking, pyrexie, gewichtsafname, perifeer oedeem, koude rillingen	Multi-orgaanfalen, performance status afgenomen, pijn, oedeem, pijn op de borst, pijnlijk gevoel op de borst, gegeneraliseerd oedeem, gelaatsoedeem, plaatselijke zwelling, plaatselijk oedeem, gewichtstoename, snel verzadigd, het koud hebben, reactie op de injectieplaats, malaise	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			Contusie, medicatiefout	

[a] Bijwerkingen in de systeem/orgaanklasse (SOC) Onderzoeken zijn verplaatst naar de klinisch passende SOC's die zijn gerelateerd aan het doelorgaan.
Verschillende MedDRA-voorkeurstermen die klinisch gelijk werden geacht, zijn in een enkele term gegroepeerd.
[b] incl. cornea-epitheeldefect, cornea-erosie, cornealaesie, corneatroebeling, corneaperforatie, keratitis, keratitis punctata, keratitis ulcerosa, limbale stamceldeficiëntie, verminderde gezichtsscherpte, verminderd gezichtsvermogen, wazig zien.

Overige klinische studies met Teysuno in combinatie met cisplatine

Hoewel studies met Teysuno in combinatie met cisplatine die werden uitgevoerd in Japan doses en doseringsschema's gebruikten die van dit regime afweken, was het veiligheidsprofiel van deze studies gelijk, waarbij de meest voorkomende toxiciteiten hematologische of gastro-intestinale toxiciteit, vermoeidheid en anorexie waren.

Postmarketing-bewakingservaring bij maagkankerpatiënten

Het veiligheidsprofiel van Teysuno in een postmarketing-veiligheidsbewakingsonderzoek in Japan, bij 4.177 patiënten die met Teysuno werden behandeld wegens gevorderde maagkanker, was over het algemeen gelijk aan het veiligheidsprofiel dat bij het onderhavige regime en in de Japanse registratiestudies werd gezien (d.w.z. de belangrijkste toxiciteiten waren leukocytopenie, anorexie en nausea/braken).

Veiligheid van Teysuno bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor wie het niet mogelijk is om behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiovasculaire toxiciteit
In een subgroep van 53 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom, binnen een cohortonderzoek onder 200 patiënten met verschillende solide tumoren, kon het merendeel van deze patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (92%) die cardiotoxiciteit ontwikkelden tijdens behandeling met chemotherapie op basis van capecitabine of 5-FU veilig overschakelen op S-1 (tegafur, gimeracil en oteracil in een vaste molaire verhouding) en de behandeling voortzetten, waarbij recidiverende cardiotoxiciteit (graad 1) werd waargenomen bij 8%. Andere ongewenste voorvallen tijdens behandeling met S-1 in deze subgroep waren onder andere hematologische toxiciteit graad 3-4 bij 8% en niet-hematologische ongewenste voorvallen graad 2-4 bij 36% (neuropathie 15%, infectie 7%, trombo-embolisch voorval 6%, diarree 4%, misselijkheid 2%, hand-voetsyndroom 2%).
In een retrospectief cohortonderzoek onder 47 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom uit het Nederlandse register Prospectief Landelijk CRC cohort (PLCRC) die waren overgeschakeld op S-1 vanwege door capecitabine geïnduceerd hand-voetsyndroom (n = 36) of cardiotoxiciteit (n = 10), nam de ernst van hand-voetsyndroom af of verdween het zelfs geheel tijdens behandeling met S-1. Bij geen van de 10 patiënten die waren overgeschakeld op S-1 vanwege cardiale ongewenste voorvallen werd recidiverende cardiotoxiciteit gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oculaire toxiciteit

Termen voor behandelinggerelateerde oculaire toxiciteiten zijn als volgt gecombineerd. De enige bijwerking met graad 3 of hoger was verminderde visuele scherpte.

- Visuele stoornissen zijn de bijwerkingen wazig zien, diplopie, fotopsie, verminderd scherp zien

en blindheid;

- Lacrimale stoornis omvat de bijwerkingen verhoogde lacrimatie, droge ogen en verworven dacrystenose;
- Oogafwijkingen zijn de bijwerkingen oogpruritus, oculaire hyperemie, oogirritatie, oogstoornis en het gevoel van een vreemd voorwerp in de ogen.

Neuropathie

Centrale en perifere neuropathie werd gemeld bij patiënten die met Teysuno in combinatie met cisplatine werden behandeld. De term perifere neuropathie omvat de volgende gerapporteerde bijwerkingen: perifere sensorische neuropathie, paresthesie, hypo-esthesie, perifere neuropathie, polyneuropathie, neurotoxiciteit en dysesthesie.

Bijzondere populaties:

Ouderen (zie rubriek 4.2)

Een vergelijking van veiligheid tussen 71 patiënten met een leeftijd ≥ 70 jaar (ouderen) en 450 patiënten < 70 jaar die werden behandeld met Teysuno in combinatie met cisplatine in de FLAGS-studie, toonde aan dat de incidentie van alle bijwerkingen met graad 3 of hoger (62% vs 52%), alle ernstige bijwerkingen (30% vs 19%) en de frequentie van voortijdige beëindiging vanwege bijwerkingen van zowel Teysuno als cisplatine (21% vs 12%) hoger bleek te zijn onder patiënten van 70 jaar en ouder. Een farmacokinetische populatie-analyse toonde aan dat de 5-FU blootstelling ook leek te stijgen met de leeftijd, maar de mate van stijging lag binnen het bereik van individuele variabiliteit. Deze leeftijdsgebonden veranderingen houden verband met veranderingen van de nierfunctie, gemeten door middel van creatinineklaring (zie rubriek 5.2).

Geslacht

Er waren in de FLAGS-studie geen klinisch relevante verschillen in veiligheid tussen mannen (N=382) en vrouwen (N=139).

Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 5.2)

Een vergelijking tussen 218 patiënten met lichte nierfunctiestoornissen op de baseline (CrCl 51 tot 80 ml/min) en 297 patiënten met een normale nierfunctie op de baseline (CrCl > 80 ml/min) die behandeld werden met Teysuno in combinatie met cisplatine in de FLAGS-studie wees uit dat er geen klinisch significante verschillen qua veiligheid waren tussen patiënten met lichte nierfunctiestoornissen en patiënten met een normale nierfunctie.

In een studie uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornissen waren de meest voorkomende bijwerkingen tijdens alle cycli in alle cohorten diarree (57,6%), nausea (42,4%), braken (36,4%), vermoeidheid (33,3%) en anemie (24,2%). In dit onderzoek werden 7 patiënten met matige nierfunctiestoornissen behandeld met 20 mg/m^2 Teysuno tweemaal daags, terwijl 7 patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen Teysuno 20 mg/m^2 eenmaal daags ontvingen. Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen in Cyclus 1 bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornissen. De incidentie van bijwerkingen in de vorm van bloedvat- en lymfestelselaandoeningen die werd waargenomen in alle cycli bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornissen was respectievelijk 28,6% en 44,4%. De dosis voor een patiënt in de cohort ernstige nierfunctiestoornissen werd verlaagd naar 13,2 mg/m^2 eenmaal daags bij de start van Cyclus 12 vanwege een bijwerking (Graad 2 diarree) in Cyclus 11.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies verricht met Teysuno alleen of in combinatie met cisplatine bij pediatrische patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op

deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De hoogst ingenomen enkele dosis Teysuno was 1400 mg; deze patiënt ontwikkelde leukopenie (graad 3). Gerapporteerde verschijnselen van acute overdosering zijn onder meer misselijkheid, braken, diarree, mucositis, gastro-intestinale irritatie, bloeding, beenmergdepressie en respiratoir falen. De medische behandeling van overdosis dient de gebruikelijke therapeutische en ondersteunende medische interventies te omvatten die ten doel hebben de klinische verschijnselen te corrigeren en eventuele complicaties te voorkomen.

Er is geen antidotum bekend in het geval van overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antimetabolieten, ATC-code: L01BC53.

Werkingsmechanisme

Teysuno is een oraal fluoropyrimidine antikankergeneesmiddel. Het is een vaste dosiscombinatie van drie werkzame stoffen, tegafur, dat na absorptie wordt omgezet in de antikankerverbinding 5-FU; gimeracil, een dihydropyrimidinedehydrogenaseremmer (DPD-remmer) ter preventie van de afbraak van 5-FU door het lichaam en oteracil, een orotaatfosforibosyltransferaseremmer (OPRT-remmer) die de activiteit van 5-FU in de normale gastro-intestinale mucosa verlaagt. De combinatie van tegafur, gimeracil en oteracil is vastgesteld op een molaire verhouding van 1:0,4:1 als de optimale verhouding om de blootstelling aan 5-FU te handhaven en zo anti-tumoractiviteit te onderhouden terwijl de toxiciteit van alleen 5-FU daalt.

Tegafur is een prodrug van 5-FU met een goede orale biobeschikbaarheid. Na orale toediening wordt tegafur *in vivo* geleidelijk omgezet in 5-FU, hoofdzakelijk door CYP2A6-enzymactiviteit in de lever. 5-FU wordt gemetaboliseerd door het leverenzym DPD. 5-FU wordt in de cellen geactiveerd door fosforylering waarbij de actieve metaboliet, 5-fluorodesoxy-uridinemonofosfaat (FdUMP) ontstaat. FdUMP en gereduceerd folaat binden aan thymidylaatsynthase met als gevolg vorming van een ternair complex dat de DNA-synthese remt. Daarnaast wordt 5-fluorouridinetrifosfaat (FUTP) geïncorporeerd in RNA waardoor disruptie van RNA-functies optreedt.

Gimeracil remt de metabolisatie van 5-FU door de reversibele en selectieve remming van DPD, het primaire metabole enzym voor 5-FU, zodat hogere plasmaconcentraties van 5-FU bereikt worden met de toediening van een lagere dosis tegafur.

Na orale toediening werd oteracil in hoge concentraties gedistribueerd in normale weefsels van het maagdarmkanaal, terwijl in onderzoeken bij dieren aanzienlijk lagere concentraties gezien werden in het bloed en tumorweefsel.

Farmacodynamische effecten

In een dosisescalatiestudie waarin de verdraagbaarheid van 5-FU in Teysuno en tegafur + gimeracil (geen oteracil) werd vergeleken, kon het dosisniveau van 25 mg/m^2 in afwezigheid van oteracil niet worden bereikt vanwege het optreden van dosisbeperkende toxiciteiten (graad 3 diarree in 2 patiënten en cardiorespiratoire stilstand bij 1 patiënt) in de tegafur+gimeracil-arm. Het farmacokinetische profiel van 5-FU was gelijk bij aan- en afwezigheid van oteracil.

De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van 5-FU en de waarden van het gebied onder

de concentratie-tijdcurve (AUC–waarden) waren na toediening van Teysuno ongeveer 3 maal zo hoog als na toediening van alleen tegafur, ondanks een 16 maal lagere Teysunodosis (50 mg tegafur) dan bij alleen tegafur (800 mg), en worden toegeschreven aan remming van DPD door gimeracil. De maximale plasma-uracilconcentratie werd na 4 uur waargenomen, met binnen ongeveer 48 uur nadosering een terugkeer naar baselineniveaus, wat wijst op de reversibiliteit van de remming van DPD door gimeracil.

Een studie naar het effect van Teysuno op cardiale repolarisatie die werd uitgevoerd bij patiënten met gevorderde kanker voldeed aan de definitie voor een negatieve studie volgens de richtlijnen van de International Conference on Harmonisation (ICH). Er werd geen consistent verband gezien tussen de absolute QTcF-intervalwaarden of de wijziging van baselinewaarden en de maximale plasmaconcentratie van Teysunocomponenten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een Fase I-studie werd het huidige regime vastgesteld door middel van evaluatie van cohorten van Teysuno en cisplatine van 30 mg/m^2 en 60 mg/m^2 (dosisbeperkende toxiciteiten die werden gezien waren vermoeidheid, diarree en dehydratie); 25 mg/m^2 en 60 mg/m^2; en 25 mg/m^2 en 75 mg/m^2. Ondanks de afwezigheid van dosisbeperkende toxiciteiten in het laatste cohort werd de dosis cisplatine niet verder verhoogd dan 75 mg/m^2.

In de Fase III FLAGS-studie was er geen duidelijke relatie tussen de AUC-waarde van 5-FU (Teysuno/cisplatine-arm) en de concentratie van 5-FU (5-FU/cisplatine-arm) gedurende cyclus 1 en de werkzaamheidsuitkomsten wat betreft algemene overleving of progressievrije overleving.

Er werd een Fase I studie verricht ter evaluatie van de PK van Teysuno componenten en metabolieten bij kankerpatiënten met gestoorde nierfunctie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. In dit onderzoek werd de antitumoractiviteit gemeten op basis van beste algemene tumorrespons. De meerderheid (70,4%) van de patiënten had stabiele ziekte als beste respons (op basis van beoordeling door onderzoeker met de RECIST criteria) en 29,6% van de patiënten had progressieve ziekte als de beste algemene respons. Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen in de eerste behandelingscyclus.

Gevorderde maagkanker

Gegevens afkomstig van een multicenter, multinationaal (Azië uitgezonderd), gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, klinisch Fase III-onderzoek (FLAGS) ondersteunen het gebruik van Teysuno in combinatie met cisplatine voor de behandeling van patiënten met gevorderde maagkanker. In dit onderzoek werden 521 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met Teysuno (tweemaal daags oraal 25 mg/m^2 gedurende 21 dagen, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen) en cisplatine (om de 4 weken 75 mg/m^2 als intraveneuze infusie); en 508 patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling met 5-FU (1000 mg/m^2/24 uur als een continue intraveneuze infusie op Dag 1 t/m Dag 5, elke 4 weken herhaald) en cisplatine (100 mg/m^2 als een intraveneuze infusie op Dag 1, elke 4 weken herhaald). De patiëntkenmerken worden weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10: Demografische gegevens en uitgangswaarden van patiënten in de FLAGS-studie

	Teysuno + cisplatine 75 mg/m^2 (N=521)	**5-FU + cisplatine 100 mg/m^2 (N=508)**
Geslacht, n (%)		
Man	382 (73)	347 (68)
Vrouw	139 (27)	161 (32)
Leeftijd, jaren		
Mediane waarde (bereik)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Ras, n (%)		
Blank	447 (86)	438 (86)
Zwart of afro-Amerikaans	5 (1,0)	7 (1,4)
Aziatisch	4 (0,8)	4 (0,8)
Amerikaans-Indiaans of Alaska als geboorteland	4 (0,8)	6 (1,2)
Overig	61 (12)	53 (10)
ECOG-performance-status, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Locatie van primaire laesie, n (%)		
Maag	438 (84)	417 (82)
Gastro-oesofageale overgang	82 (16)	88 (17)
Beide	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastaserende ziekte, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥ 2 metastatische plaatsen	340 (65)	327 (64)

Wat betreft het primaire eindpunt van de totale overleving was Teysuno in combinatie met cisplatine niet slechter dan 5-FU in combinatie met cisplatine (zie tabel 11). Ten tijde van de primaire analyse bedroeg de mediane follow-up voor totale overleving in de volledige analyseset 18,3 maanden.

Tabel 11: Totale overleving en progressievrije overleving in de FLAGS-studie

	Teysuno + cisplatine		**5-FU + cisplatine**		
Eindpunt Populatie	**N**	**Mediaan [95%-BI] maanden**	**N**	**Mediaan [95%-BI], maanden**	**Hazard Ratio [95%-BI]**
Totale overleving					
Intent-to-treat	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Volledige analyseset	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Progressievrije overleving					
Volledige analyseset	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

BI = betrouwbaarheidsinterval; Volledige analyseset = alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die werden geanalyseerd volgens hun toewijzing (primaire analysepopulatie)

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Teysuno in alle subgroepen van pediatrische patiënten met maagcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Gemetastaseerd colorectaal carcinoom na overschakeling op Teysuno wanneer het niet mogelijk was om behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiovasculaire toxiciteit

Binnen een Europees cohortonderzoek onder 200 patiënten die waren overgeschakeld van behandeling op basis van 5-FU of capecitabine vanwege cardiotoxiciteit naar een verdere behandeling op basis van Teysuno, was er een subgroep van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (n = 53). In deze subgroep kon het merendeel van de patiënten (92%) veilig overschakelen op Teysuno en de behandeling voortzetten, ongeacht de behandelcombinaties, waarbij recidiverende cardiotoxiciteit werd waargenomen bij 8% (alle graad 1). Met deze overschakeling was 100% van de patiënten in staat om de

geplande chemotherapie af te ronden. Bovendien was voor de patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom de mediane totale overleving 26 maanden (95%-BI: 22-31), met een overlevingspercentage na 5 jaar van 12%.

In een retrospectief cohortonderzoek onder 47 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom uit het Nederlandse register Prospectief Landelijk CRC cohort (PLCRC) die waren overgeschakeld op S-1 vanwege door capecitabine geïnduceerd hand-voetsyndroom (n = 36) of cardiotoxiciteit (n = 10), was de mediane tijd van instelling van de behandeling met capecitabine tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie na instelling van behandeling met S-1 414 dagen (95%-BI: 332-568 dagen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (PK) van eenmalige en meervoudige doses Teysuno in combinatie met cisplatine werd in drie studies geëvalueerd. Achttien aanvullende PK-studies werden uitgevoerd met het relevante regime als monotherapie. Alle studies werden verricht bij kankerpatiënten.

Absorptie

Na toediening van een enkele dosis van 50 mg Teysuno (uitgedrukt als tegafurgehalte) bij mensen (ongeveer 30 mg/m2 op basis van een lichaamsoppervlak van 1,56 tot 2,10 m^2 voor een typische patiënt; N=14), was de mediane T_{max} voor de Teysunocomponenten tegafur, gimeracil en oteracil respectievelijk 0,5, 1,0 en 2 uur, en waren de gemiddelde waarden ± standaarddeviatie (SD) van de $AUC_{0\text{-}inf}$ en C_{max} 14.595 ± 4.340 ng.hr/ml en 1.762 ± 279 ng/ml voor tegafur, 1.884 ± 640 ng.hr/ml en 452 ± 102 ng/ml voor gimeracil, 556 ± 281 ng.hr/ml en 112 ± 52 ng/ml voor oteracil. De mediane T_{max} voor 5-FU was 2,0 uur en de gemiddelde $AUC_{0\text{-}inf}$ en C_{max} waren 842 ± 252 ng.hr/ml en 174 ± 58 ng/ml. De spiegels van tegafur, gimeracil en 5-FU waren kwantificeerbaar tot en met 10 uur na dosering. Na toediening van doses van 30 mg/m^2 worden uiterlijk op Dag 8 steady-state-situaties bereikt voor tegafur, gimeracil en oteracil.

Na meervoudige dosistoediening (30 mg/m^2, uitgedrukt als tegafurgehalte, tweemaal daags gedurende 14 dagen; N=10), waren de mediane T_{max}-waarden van tegafur, gimeracil en oteracil respectievelijk 0,8, 1,0 en 2,0 uur en de corresponderende gemiddelde waarden ± SD van de $AUC_{(0\text{-}12h)}$ en C_{max} waren 19.967 ± 6.027 ng.hr/ml en 2.970 ± 852 ng/ml voor tegafur, 1.483 ± 527 ng.hr/ml en 305 ± 116 ng/ml voor gimeracil en 692 ± 529 ng.hr/ml en 122 ± 82 ng/ml voor oteracil. De mediane T_{max} voor 5-FU was 2,0 uur en de gemiddelde $AUC_{0\text{-}12\,h}$ en C_{max} waren respectievelijk 870 ± 405 ng.hr/ml en 165 ± 62 ng/ml.

Toediening van Teysuno onder niet nuchtere toestand resulteerde in een lagere $AUC_{0\text{-}inf}$ voor oteracil van ongeveer 71% en gimeracil van ongeveer 25% ten opzichte van de nuchtere toediening. Gelijktijdige toediening van een protonpompremmer (PPI) verlaagde het effect van voedsel op het farmacokinetische profiel van oteracil, maar niet met een voldoende marge om het voedseleffect volledig teniet te doen. Er was een afname van 15% van de $AUC_{0\text{-}inf}$ voor 5-FU onder niet-nuchtere versus nuchtere toestand en tegafur blootstelling wijzigde niet door voedsel (hiermee de afwezigheid van het voedseleffect aantonende).

Gemiddelde $AUC_{0\text{-}inf}$ en C_{max} voor 5-FU waren ongeveer 3 maal zo groot na toediening van Teysuno (50 mg, uitgedrukt als tegafurgehalte) als na toediening van alleen tegafur (800 mg), terwijl de $AUC_{0\text{-}inf}$-waarde en C_{max}-waarde voor de 5-FU-metaboliet α-fluor-β-alanine (FBAL) ongeveer 15-22 maal lager waren na toediening van Teysuno dan na toediening van tegafur.

De oteracilcomponent van Teysuno beïnvloedde de farmacokinetische profielen van 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL of uracil niet. De gimeracilcomponent beïnvloedde het farmacokinetische profiel van tegafur niet.

Distributie

Oteracil, gimeracil, 5-FU en tegafur waren voor respectievelijk 8,4%, 32,2%, 18,4 % en 52,3% gebonden aan eiwit. De eiwitbinding in humaan serum was niet concentratieafhankelijk over een bereik van 0,1 tot 1,0 µg/ml voor oteracil, gimeracil en 5-FU en 1,2 tot 11,8 µg/ml voor tegafur.

Er zijn geen klinische gegevens over de distributie van radiogelabelde componenten van Teysuno. Hoewel er geen intraveneuze data beschikbaar zijn voor Teysuno in de mens, kan het distributievolume ruw worden geschat op basis van het schijnbare distributievolume en de urine-uitscheiding op 16 l/m^2, 17 l/m^2 en 23 l/m^2 voor respectievelijk tegafur, gimeracil en oteracil.

Biotransformatie

De belangrijkste metabole route voor tegafur is door middel van omzetting in 5-FU via CYP2A6 in de lever, terwijl gimeracil stabiel was in homogenaat van humane lever (S9-fractie) met adenosine-3'-fosfaat-5'-fosfosulfaat-lithiumzout (PAPS; een cofactor voor sulfotransferase) of nicotinamide-adeninedinucleotidefosfaat (NADPH). Op basis van de resultaten van *in vitro* studies wordt een deel van oteracil niet-enzymatisch afgebroken tot 5-aza-uracil (5-AZU) door maagsap, en vervolgens omgezet in cyanuurzuur (CA) in het spijsverteringskanaal.5-AZU en CA remmen de OPRT-enzymactiviteit niet. Vanwege de lage permeabiliteit wordt slechts een kleine hoeveelheid oteracil in de lever gemetaboliseerd.

In vitro evaluatie met humane levermicrosomen wees uit dat noch tegafur, noch gimeracil of oteracil enige relevante remmende effecten hebben op enzymactiviteiten van de geteste cytochroom P450-isovormen (d.w.z. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4).

In vitro evaluatie met primaire culturen van humane hepatocyten wees uit dat tegafur (0,7-70 µM), gimeracil (0,2-25 µM) en oteracil (0,04-4 µM) weinig tot geen inducerend effect hadden op de metabole activiteiten van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4/5.

Bij gebruik van plasma-uracilconcentraties ter bepaling van de DPD-activiteit in klinische studies werden geen duidelijke veranderingen in plasma-uracilconcentraties waargenomen na toediening van een enkele dosis van 800 mg tegafur, terwijl de plasma-uracilconcentraties duidelijk stegen na toediening van een enkele dosis van 50 mg Teysuno (geeft DPD-remming door gimeracil weer). Na toediening van zowel enkele (50 mg) als meervoudige doses (30 mg/m^2 tweemaal daags) Teysuno bij mensen werden 4 uur na dosering maximale uracilconcentraties, die DPD remming weergeven, waargenomen. Dezelfde remming werd gezien na eenmalige en meervoudige dosering. De plasmaconcentraties van uracil keerden ongeveer 48 uur na dosering terug naar baselineniveau, wat wijst op reversibiliteit van DPD-remming door gimeracil.

Eliminatie

In de mens was de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) van 5-FU die werd waargenomen na toediening van Teysuno (dat tegafur bevat, een 5-FU-prodrug) langer (ongeveer 1,6-1,9 uur) dan eerder gerapporteerd na intraveneuze toediening van 5-FU (10 tot 20 minuten). Na een enkele dosis Teysuno varieerden de $T_{1/2}$-waarden van 6,7 tot 11,3 uur voor tegafur, van 3,1 tot 4,1 uur voor gimeracil en van 1,8 tot 9,5 uur voor oteracil.

Na een enkele dosis Teysuno werd ongeveer 3,8% tot 4,2% van de toegediende tegafur, 65% tot 72% van de toegediende gimeracil en 3,5% tot 9,3% van de toegediende oteracil ongewijzigd uitgescheiden in de urine. Van de metabolieten werd 9,5% tot 9,7% van de toegediende tegafur uitgescheiden in de urine als 5-FU en ongeveer 70% tot 77% als FBAL, wat ongeveer 83% tot 91% van de toegediende dosis Teysuno is (totaal tegafur + 5-FU + FBAL). Er was geen effect van gimeracil op de renale klaring van tegafur, FBAL en 5-FU na toediening van Teysuno in vergelijking met de klaring hiervan na toediening van tegafur alleen.

Lineariteit/non-lineariteit
In een Japanse Fase I studie waarbij 5 dosisgroepen werden gebruikt met doses variërend van 25 tot 200 mg/lichaam, was er sprake van een dosisproportionele toename van blootstelling voor tegafur, gimeracil en oteracil. De toename van blootstelling aan 5-FU was echter vaak groter dan evenredig met de stijgende tegafurdosis.

Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen.

In een PK-populatieanalyse van Teysunocomponenten en -metabolieten werd de invloed van diverse factoren, zoals geslacht, leeftijd, voedsel en etniciteit (Kaukasisch versus Aziatisch), nierfunctie en leverfunctie bij 315 patiënten onderzocht. Nierfunctie, gereflecteerd door creatinineklaring, was de primaire factor die blootstelling aan gimeracil en aan 5-FU beïnvloedde. Wanneer de nierfunctie verminderde, steeg de steady-state–blootstelling aan 5-FU.Deze analyse toonde eveneens aan dat de trend in wijzigingen van de farmacokinetiek van Teysuno die wordt waargenomen bij stijgende leeftijd gerelateerd was aan een verandering van de nierfunctie, zoals gemeten door creatinineklaring.

Nierfunctiestoornissen

In een Fase I monotherapiestudie met Teysuno, waarin de farmacokinetiek van componenten en metabolieten werd onderzocht in patiënten met een normale en gestoorde nierfunctie, hadden patiënten met lichte nierfunctiestoornissen (CrCl 51 tot 80 ml/min) die dezelfde monotherapiedosering van 30 mg/m^2 tweemaal daags ontvingen (de maximaal getolereerde dosis voor monotherapie) als patiënten met een normale nierfunctie (CrCl >80 ml/min), een toename van de gemiddelde AUC $_{0\text{-inf}}$-waarde voor 5-FU ten opzichte van die van normale patiënten. Patiënten met matige nierfunctiestoornissen (CrCl 30 tot 50 ml/min) die een gereduceerde dosis van 20 mg/m^2 tweemaal daags ontvingen, toonden geen significante toename van de gemiddelde AUC$_{0\text{-inf}}$–waarde voor 5-FU ten opzichte van de normale groep. De toename van blootstelling aan 5-FU bij patiënten met lichte nierfunctiestoornissen in deze studie, samen met de uitkomsten van simulatie in de farmacokinetische populatieanalyse, suggereren dat met een dosis Teysuno van 25 mg/m^2 tweemaal daags bij patiënten met lichte nierfunctiestoornissen plasmaconcentraties van 5-FU bereikt kunnen worden die gelijk zijn aan de bereikte concentraties bij patiënten met een normale nierfunctie die 30 mg/m^2 tweemaal daags als monotherapie ontvangen en bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis die 20 mg/m^2 tweemaal daags toegediend krijgen.

Na toediening van een verlaagde dosis Teysuno 20 mg/m^2 eenmaal daags aan de groep met ernstige nierfunctiestoornissen (CrCl < 30 ml/min) waren de enkele dosis AUC$_{0\text{-inf}}$ en multipele-dosis AUC$_{0\text{-}\tau}$ waarden voor 5-FU ongeveer 2 maal zo hoog in de groep ernstige nierfunctiestoornissen als in de groep normale nierfunctie die 30 mg/m 30 mg/m^2 tweemaal daags. De dagelijkse blootstelling aan 5-FU is dus naar verwachting vergelijkbaar in deze groepen, omdat de dagelijkse blootstelling bij patiënten in de groep ernstige nierfunctiestoornissen gebaseerd is op de toediening van Teysuno eenmaal daags, terwijl de dagelijkse blootstelling aan 5-FU van patiënten met een normale nierfunctie gebaseerd is op een tweemaal daagse toediening. Opgemerkt moet echter worden dat de blootstelling aan 5-FU kan variëren en onverwachts hoger kan zijn bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen vanwege het effect van fluctuaties in de nierfunctie bij deze patiënten.

Leverfunctiestoornissen

Er waren geen significante verschillen in de AUC's van 5-FU, tegafur, gimeracil of oteracil na toediening van enkelvoudige of meervoudige doses Teysuno van tweemaal daags 30 mg/m^2 bij patiënten met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornissen vergeleken met deze waarden bij mensen met een normale leverfunctie. Na toediening van een enkele dosis was er een statistisch significante daling van de C_{max} voor 5-FU en gimeracil in de groep met ernstige leverfunctiestoornissen ten opzichte van de groep met normale leverfunctie, maar dit verschil werd niet waargenomen na toediening van meervoudige doses.

Etnische verschillen

Een Fase I studie onderzocht de farmacokinetiek van Teysuno-monotherapie in Aziatische (Chinese/Maleise) en Kaukasische (VS) patiënten. Consistent met de lagere CYP2A6-activiteit in Aziatische patiënten was de AUC_{0-12} van tegafur hoger en de $T_{1/2}$ langer in de Aziatische groep dan in de Kaukasische groep. De AUC_{0-12}-waarden van gimeracil en uracil van de twee groepen waren vergelijkbaar, wat erop wijst dat de DPD-remming voor de Aziatische en Kaukasische groepen gelijk was. Blootstelling aan 5-FU was niet statistisch significant verschillend tussen de twee groepen. De AUC_{0-12} van oteracil was in de Aziatische groep ongeveer de helft van die in de Kaukasische groep; dit verschil was echter niet statistisch significant vanwege de grote individuele variabiliteit.

Studies met Japanse patiënten suggereerden een effect van CYP2A6*4-polymorfisme op de farmacokinetiek van Teysuno. Hoewel CYP2A6-varianten geassocieerd zijn met farmacokinetische variabiliteit van tegafur, is de AUC van gimeracil, die beïnvloed wordt door de nierfunctie, de belangrijkste determinant in de farmacokinetische variabiliteit van 5-FU. In de Fase III (FLAGS) studie was de AUC van tegafur significant hoger bij patiënten met het CYP2A6*4-allel, hoewel er geen significant verschil werd gevonden voor de AUC van 5-FU en voor de incidentie van bijwerkingen. De verschillen in CYP2A6–polymorfismen tussen Aziatische en Westerse populaties lijken daarom niet de belangrijkste determinant te zijn van verschillen in de MTD tussen populaties. Beperkte gegevens over het CYP2A6*4 /*4-genotype in Japanse patiënten die met Teysuno werden behandeld, suggereren echter significant verlaagde 5-FU-spiegels in deze subpopulatie. Er kan geen dosisadvies voor deze subpopulatie worden gegeven. Dit CYP2A6*4-allel komt niet vaak voor in de Kaukasische populatie.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd met Teysuno in pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering in ratten, honden en apen toonden veranderingen aan die typisch gepaard gaan met toediening van een antikankergeneesmiddel waarbij cytotoxische effecten worden veroorzaakt op populaties snel delende cellen, zoals anemie, afname van de functie van het immuun- en spijsverteringssysteem, disruptie van spermatogenese en atrofie in mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen.

Behandeling met Teysuno veroorzaakte diverse huideffecten bij ratten (keratose van voetzool en staart) en honden (huidkorsten en erosies). Daarnaast werd na herhaalde dosering bij honden hyperpigmentatie in de huid en ogen en corneale opaciteit gezien en bij ratten staar. Deze veranderingen waren reversibel.

Teysuno lijkt geen effect te hebben op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten; toediening op enig moment na de conceptie veroorzaakte echter een scala aan externe en viscerale afwijkingen en afwijkingen van het foetale skelet bij ratten en konijnen. Er bestaat derhalve een hoog risico van ontwikkelingstoxiciteit bij klinische doses, primair veroorzaakt door tegafur (5-FU) en in mindere mate door oteracil.

Teysuno was niet carcinogeen in ratten en muizen. Teysuno was niet mutageen bij onderzoek in de *in vitro* Ames-test. Teysuno was *in vitro* clastogeen bij gebruik van Chinese-hamsterlongcellen en was zwak clastogeen *in vivo* in muizenbeenmerg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule
Lactose-monohydraat
Magnesiumstearaat

Capsulehuls
Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)
Natriumlaurylsulfaat
Talk

Drukinkt
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Indigokarmijn (E132)
Carnaubawas
Gebleekte schellak
Glycerylmono-oleaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake blisterverpakking van PCTFE/PVC/Al met elk 14 capsules. Elke verpakking bevat 42 capsules, 84 capsules of 126 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Handen wassen na contact met capsules.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 maart 2011
Datum van laatste verlenging: 19 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil en 15,8 mg oteracil (als monokalium).

Hulpstof met bekend effect
Elke harde capsule bevat 93,6 mg lactose-monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

De capsule heeft een opaak-witte body en opaak-witte dop waarin in grijs "TC442" is gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Teysuno is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen:
- voor de behandeling van gevorderd maagcarcinoom indien in combinatie met cisplatine gegeven (zie rubriek 5.1);
- als monotherapie of in combinatie met oxaliplatine of irinotecan, met of zonder bevacizumab, voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor wie het niet mogelijk is om behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiovasculaire toxiciteit die optraden in de adjuvante of gemetastaseerde setting.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Teysuno dient alleen te worden voorgeschreven door een gekwalificeerd arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met antineoplastische geneesmiddelen.

De patiënten dienen poliklinische voorschriften mee te krijgen voor anti-emetica en voor middelen tegen diarree.

De BSA (body surface area) van de patiënt moet worden herberekend en de dosis Teysuno moet worden aangepast indien het gewicht van de patiënt met ≥10% daalt of stijgt ten opzichte van het gewicht dat gebruikt is voor de vorige berekening van de BSA, en de gewichtsverandering duidelijk niet in verband staat met vochtretentie.

Dosering

Bij gevorderd maagcarcinoom toegediend in combinatie met cisplatine

De aanbevolen standaarddosis Teysuno, wanneer het gegeven wordt in combinatie met cisplatine, is 25 mg/m^2 (uitgedrukt als tegafurgehalte) tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds, gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door 7 dagen rust (1 behandelingscyclus). Deze behandelingscyclus wordt om de 4 weken herhaald.

De standaarddosis en verlaagde doses Teysuno en cisplatine en de berekeningen naar lichaamsoppervlak (BSA, *body surface area*) voor doses Teysuno die in combinatie met cisplatine worden gegeven, worden in respectievelijk Tabel 1 en 2 weergegeven.
De aanbevolen dosis cisplatine in dit regime is 75 mg/m^2 via intraveneuze infusie, eenmaal in de vier weken. Na 6 cycli moet de cisplatine worden gestaakt zonder stopzetten van Teysuno. Indien cisplatine wordt gestaakt voordat 6 cycli zijn voltooid, kan de behandeling met alleen Teysuno worden hervat wanneer wordt voldaan aan de criteria voor herstarten.

Patiënten die met Teysuno in combinatie met cisplatine worden behandeld, dienen nauwlettend te worden gemonitord. Laboratoriumonderzoek van hematologie, leverfunctie, nierfunctie en serumelektrolyten dient frequent te worden verricht. De behandeling dient te worden stopgezet indien progressieve ziekte of onverdraagbare toxiciteit wordt waargenomen.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van cisplatine voor informatie over hyperhydratievoorbehandeling.

Doses Teysuno bij gevorderd maagcarcinoom

Tabel 1: Standaarddosis en toegestane dosisverlagingen voor Teysuno en/of cisplatine bij gevorderd maagcarcinoom

Geneesmiddel	**Standaarddosis (mg/m^2)**		**Dosisverlaging 1 (mg/m^2)**		**Dosisverlaging 2 (mg/m^2)**
Teysuno	25[a]	→	20[a]	→	15[a]
en/of					
Cisplatine	75	→	60	→	45
[a] Uitgedrukt als tegafurgehalte.					

Dosisberekeningen voor Teysuno bij gevorderd maagcarcinoom

Tabel 2: Berekeningen van standaarddosis en verlaagde dosis bij gevorderd maagcarcinoom op basis van lichaamsoppervlak (m^2)

Doses Teysuno	**Elke dosis in mg (elke dosering)[a]**	**Totale dagelijkse dosis in mg[a]**	**Aantal capsules voor elke dosis (2 doses/dag)**	
Standaarddosis[a]: 25 mg/m^2			**Capsule 15 mg[a] (bruin/wit)**	**Capsule 20 mg[a] (wit)**
BSA ≥ 2,30 m^2	60	120	0	3
BSA = 2,10-2,29 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,90-2,09 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,70-1,89 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,50-1,69 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,30-1,49 m^2	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m^2	30	60	2	0
Eerste dosisverlaging[a]: tot 20 mg/m^2				
BSA ≥ 2,13 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,88-2,12 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,63-1,87 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,30-1,62 m^2	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m^2	20	40	0	1
Tweede dosisverlaging[a]: tot 15 mg/m^2				
BSA ≥ 2,17 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,67-2,16 m^2	30	60	2	0
BSA = 1,30-1,66 m^2	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m^2	15	30	1	0

Bereken de BSA tot de tweede decimaal. [a] Uitgedrukt als tegafurgehalte.

Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom, als monotherapie of in combinatie met oxaliplatine of irinotecan, met of zonder bevacizumab, voor wie het niet mogelijk is om behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiotoxiciteit

De voorgestelde dosis bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor monotherapie is 30 mg/m^2 b.i.d. op dag 1-14 met een pauze van een week (± bevacizumab 7,5 mg/kg op dag 1). Voor combinatietherapie (met oxaliplatine of irinotecan) wordt aanbevolen 25 mg/m^2 b.i.d. op dag 1-14, gevolgd door een pauze van een week.

Doses Teysuno bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Tabel 3a: Standaarddosis en toegestane dosisverlagingen voor Teysuno-monotherapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Geneesmiddel	**Standaarddosis (mg/m^2)**		**Dosisverlaging 1 (mg/m^2)**		**Dosisverlaging 2 (mg/m^2)**
Teysuno	30[a]	→	25[a]	→	20[a]
[a] Uitgedrukt als tegafurgehalte.					

Tabel 3b: Standaarddosis en toegestane dosisverlagingen voor Teysuno-combinatietherapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Geneesmiddel	**Standaarddosis (mg/m^2)**		**Dosisverlaging 1 (mg/m^2)**
Teysuno	25[a]	→	20[a,e]
en/of			
oxaliplatine[b,c,d]	130	→	100[e]
irinotecan[c,d]	150-225[f]	→	[g]
[a.] Uitgedrukt als tegafurgehalte [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, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. *Manuscript Submitted 2021*. [e] Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):376-388. [f] Hoewel de beste dosis van irinotecan niet bekend is en het middel in combinatie met Teysuno wordt gebruikt met een spreiding van 150-225 mg/m^2, stamt de meest relevante ervaring van een irinotecandosering van 180-200 mg/m^2. [g] Er kan geen aanbeveling worden gedaan en de dosisverlaging hangt af van de startdosis.			

Dosisberekeningen voor Teysuno bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Tabel 4: Berekeningen van standaarddosis en verlaagde dosis op basis van lichaamsoppervlak (m^2) bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Doses Teysuno	**Elke dosis in mg (elke dosering)[a]**	**Totale dagelijkse dosis in mg[a]**	**Aantal capsules voor elke dosis (2 doses/dag)**	
Standaarddosis[a]: 30 mg/m^2			**Capsule 15 mg[a] (bruin/wit)**	**Capsule 20 mg[a] (wit)**
BSA ≥ 2,30 m^2	70	140	2	2
BSA = 2,10-2,29 m^2	65	130	3	1
BSA = 1,90-2,09 m^2	60	120	0	3
BSA = 1,70-1,89 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,50-1,69 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,30-1,49 m^2	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m^2	35	70	1	1
Eerste dosisverlaging[a]: tot 25 mg/m^2				
BSA ≥ 2,30 m^2	60	120	0	3
BSA = 2,10-2,29 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,90-2,09 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,70-1,89 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,50-1,69 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,30-1,49 m^2	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m^2	30	60	2	0
Tweede dosisverlaging[a]: tot 20 mg/m^2				
BSA ≥ 2,13 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,88-2,12 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,63-1,87 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,30-1,62 m^2	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m^2	20	40	0	1

Bereken de BSA tot de tweede decimaal.
[a] Uitgedrukt als tegafurgehalte
Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93
25 mg/m2 is de standaarddosis in geval van combinatietherapie met oxaliplatine of irinotecan

Aanpassingen tijdens de behandeling

Algemeen

Toxiciteit door toediening van Teysuno dient te worden behandeld middels symptomatische behandeling en/of onderbreken van de behandeling of dosisverlaging. Patiënten die Teysuno gebruiken, dienen geïnformeerd te worden over de risico's en de instructie te krijgen onmiddellijk contact op te nemen met hun arts indien matige of ernstige toxiciteit optreedt.

De doses die vanwege toxiciteit worden overgeslagen, worden niet vervangen; en indien een patiënt na inname van een dosis braakt, dient deze dosis niet te worden vervangen.

Zodra de dosis Teysuno is verlaagd, dient deze niet meer te worden verhoogd.

Criteria voor dosisaanpassing van Teysuno

Dosisaanpassingen vanwege toxiciteit dienen te worden gemaakt volgens Tabellen 1, 3, 5, 6 en 7. In geval van toxiciteit kunnen maximaal twee achtereenvolgende dosisverlagingen worden toegepast voor elk geneesmiddel, zoals beschreven in Tabel 1 voor gevorderd maagcarcinoom en Tabel 3 voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Elke dosisverlaging komt neer op een verlaging van de dosis met ongeveer 20-25%.

Zie Tabel 2 voor meer informatie over het aantal capsules Teysuno dat moet worden toegediend voor elk dosisniveau in geval van gevorderd maagcarcinoom.

Zie Tabel 4 voor meer informatie over het aantal capsules Teysuno dat moet worden toegediend voor elk dosisniveau in geval van gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Zie Tabel 8 voor de minimumcriteria voor hervatting van de behandeling met Teysuno.

Dosisaanpassingen van Teysuno vanwege toxiciteit bij gebruik in combinatie met cisplatine kunnen op twee manieren worden uitgevoerd.

<u>Gedurende een 4-weekse behandelingscyclus</u>

Teysuno wordt alleen toegediend op Dag 1 tot 21 van elke cyclus, d.w.z. de behandeling mag niet worden gegeven op Dag 22 tot 28 van een cyclus. Behandelingsdagen die in een cyclus worden overgeslagen waarbij het geneesmiddel niet werd gegeven in verband met toxiciteit dienen niet te worden vervangen.

Tijdens een behandelingscyclus dient dosisaanpassing te worden uitgevoerd voor elk afzonderlijk geneesmiddel dat mogelijk een oorzakelijk verband heeft met de toxiciteit, indien een dergelijk onderscheid kan worden gemaakt. Indien beide geneesmiddelen geacht worden de toxiciteit te veroorzaken, of indien het niet mogelijk is om een onderscheid te maken, dan dient dosisverlaging te worden uitgevoerd voor beide geneesmiddelen, volgens het aanbevolen schema voor dosisverlagingen.

<u>Bij aanvang van de vervolgbehandelingscycli</u>

Indien uitstel van de behandeling met Teysuno of cisplatine is geïndiceerd, dan moet de toediening van beide geneesmiddelen worden uitgesteld totdat aan de vereisten voor herstarten van beide middelen is voldaan, tenzij een van de twee geneesmiddelen permanent is gestaakt.

Dosisaanpassingen voor Teysuno wegens bijwerkingen in het algemeen, met uitzondering van hematologische en renale toxiciteit.

Tabel 5: Schema voor dosisverlaging van Teysuno voor behandelinggerelateerde toxiciteit in het algemeen, met uitzondering van hematologische en renale toxiciteit

Toxiciteitsgraad[a]	**Dosiswijzigingen Teysuno binnen een behandelingscyclus van 21 dagen**	**Dosisaanpassing Teysuno voor volgende dosis / volgende cyclus**
Graad 1		
Elk voorval	Handhaaf behandeling op hetzelfde dosisniveau	Geen
Graad 2[b,c]		
Elk voorval	Schort behandeling op tot graad 0 of 1	Geen
Graad 3 of hoger[c]		
Eerste voorval	Schort behandeling op tot graad 0 of 1	Verlaag eerder niveau met 1 dosisniveau
Tweede voorval	Schort behandeling op tot graad 0 of 1	Verlaag eerder niveau met 1 dosisniveau
Derde voorval	Staak behandeling	Staak behandeling

[a] Volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van het Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versie 3.0.
[b] Voor misselijkheid en/of braken graad 2 dient voordat de Teysuno-therapie wordt opgeschort de anti-emeticatherapie te worden geoptimaliseerd.
[c] Naar het oordeel van de behandeld arts kunnen patiënten de behandeling voortzetten zonder dosisverlaging of onderbreking vanwege bijwerkingen (ongeacht graad) waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze ernstig of levensbedreigend worden (bijv. alopecia, veranderingen in seksueel functioneren en droge huid).

Dosisaanpassingen vanwege renale toxiciteit

De creatinineklaring (CrCl) moet voor elke cyclus, vóór aanvang van behandeling op Dag 1, worden bepaald.

Tabel 6: Dosisaanpassingen voor Teysuno en cisplatine op basis van de creatinineklaring bij de start van een behandelingscyclus

Creatinineklaring	**Dosisaanpassing Teysuno bij de start van de behandelingscyclus**	**Dosisaanpassing cisplatine bij de start van de behandelingscyclus**
≥ 50 ml/min	Geen dosisaanpassing	Geen dosisaanpassing
30 tot 49 ml/min	Start behandeling met een dosisverlaging met één niveau	Start cisplatinebehandeling met een dosisverlaging van 50% ten opzichte van de vorige cyclus
< 30 ml/min	Schort behandeling op totdat wordt voldaan aan hervattingscriterium (≥ 30 ml/min) en start behandeling vervolgens met een dosisverlaging met één niveau	Schort cisplatinebehandeling op totdat wordt voldaan aan hervattingscriterium (≥ 30 ml/min) en start behandeling vervolgens met een dosisverlaging van 50% ten opzichte van de vorige cyclus

[a] Behandeling voor patiënten met CrCl <30 ml/min wordt niet aanbevolen tenzij de voordelen van een behandeling met Teysuno duidelijk opwegen tegen de risico's. Raadpleeg "*Dosisaanpassingen voor bijzondere bevolkingsgroepen / Nierfunctiestoornissen*" voor richtlijn.

Dosisaanpassingen in verband met hematologische toxiciteit

Tabel 7: Hematologische toxiciteit waarvoor de behandeling met Teysuno moet worden opgeschort

Eenheden	Neutrofielen	Bloedplaatjes	Hemoglobine	Teysuno dosisaanpassing
IE	< 0,5 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l	4,0 mmol/l)	Schort behandeling op totdat voldaan wordt aan hervattingscriterium (zie Tabel 8) en start behandeling vervolgens met een dosisverlaging met één niveau.

Hervattingscriteria voor behandeling met Teysuno

Tabel 8: Minimumcriteria voor hervatting van Teysunobehandeling na opschorting vanwege een toxiciteit

Niet-hematologisch	Hematologisch
Baseline of graad 1	Bloedplaatjes ≥ 100 x 10^9/l
Berekende creatinineklaring ≥ 30 ml/min	Neutrofielen ≥ 1,5 x 10^9/l
	Hemoglobine ≥ 6,2 mmol/l
CrCl moet aan het begin van elke cyclus worden berekend, vóór de start van behandeling met Teysuno op Dag 1.	
[a] Behandeling voor patiënten met CrCl <30 ml/min wordt niet aanbevolen tenzij de voordelen van een behandeling met Teysuno duidelijk opwegen tegen de risico's. Raadpleeg "*Dosisaanpassingen voor bijzondere bevolkingsgroepen / Nierfunctiestoornissen*" voor richtlijn.	

Dosisaanpassingen voor bijzondere bevolkingsgroepen

Nierfunctiestoornissen

- Lichte nierfunctiestoornis (CrCl 51 tot 80 ml/min)

Er wordt geen aanpassing van de standaarddosis geadviseerd bij patiënten met lichte nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

- Matige nierfunctiestoornis (CrCl 30 tot 50 ml/min)

De aanbevolen standaarddosis voor patiënten met matige nierfunctiestoornissen is 20 mg/m^2 tweemaal daags (uitgedrukt als tegafurgehalte) (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

- Ernstige nierfunctiestoornissen (CrCl lager dan 30 ml/min)

Hoewel grofweg dezelfde dagelijkse blootstelling aan 5-FU verwacht zou worden bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen bij een dosis van 20 mg/m^2 eenmaal daags vergeleken met 30 mg/m^2 tweemaal daags bij patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 5.2), wordt toediening van Teysuno niet aanbevolen vanwege een mogelijk hogere incidentie van bijwerkingen in de vorm van bloed- en lymfestelselstoornissen, tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Teysuno bij patiënten met nierziekte in het eindstadium bij wie dialyse noodzakelijk is (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Voor beide indicaties wordt geen aanpassing van de standaarddosis geadviseerd voor patiënten met een leeftijd van ≥ 70 jaar (zie rubriek 4.8).

Voor oudere, kwetsbaardere patiënten is in geval van gemetastaseerd colorectaal carcinoom en wanneer het niet mogelijk is om de behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiotoxiciteit, de aanbevolen dosis 20 mg/m^2 (uitgedrukt als tegafurgehalte) tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds, gedurende 14 opeenvolgende dagen gevolgd door een pauze van 7 dagen, in combinatie met een verlaagde dosis oxaliplatine (100 mg/m^2 op dag 1 van een cyclus van 3 weken).

Leverfunctiestoornissen

Voor beide indicaties wordt geen aanpassing van de standaarddosis geadviseerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Etniciteit

Voor beide indicaties wordt geen aanpassing van de standaarddosis geadviseerd voor patiënten van Aziatische etniciteit (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Teysuno bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Teysuno mag daarom niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

De capsules moeten ten minste 1 uur vóór of 1 uur na een maaltijd via de mond worden ingenomen met water (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidinetherapie.
- Bekende totale dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Ernstige beenmergdepressie (ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie; zie rubriek 4.2, Tabel 7).
- Patiënten met nierziekte in het eindstadium bij wie dialyse noodzakelijk is.
- Medetoediening van andere fluoropyrimidines bij Teysuno.
- Recente of gelijktijdige behandeling met brivudine (zie rubriek 4.4 en 4.5 voor geneesmiddelinteracties).
- Contra-indicaties voor cisplatine, oxaliplatine, irinotecan en bevacizumab: raadpleeg de desbetreffende Samenvattingen van de Productkenmerken (SPC's).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dosisbeperkende toxiciteiten zijn onder meer diarree en dehydratie. De meeste bijwerkingen zijn reversibel en kunnen worden behandeld middels symptomatische behandeling, dosisonderbrekingen en dosisverlagingen.

Beenmergdepressie

Beenmergdepressie in verband met de behandeling, waaronder neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie en pancytopenie zijn gemeld bij patiënten die met Teysuno in combinatie met cisplatine werden behandeld. Patiënten met lage aantallen witte bloedcellen dienen nauwlettend te worden gemonitord ter controle op infectie en risico's van andere complicaties van neutropenie en te worden behandeld indien er een medische indicatie bestaat (bijv. antibiotica, granulocyte-colony-stimulating factor [G-CSF]).Patiënten met lage aantallen bloedplaatjes hebben een verhoogd risico van bloedingen en dienen nauwlettend te worden gemonitord. De dosis moet worden aangepast zoals in rubriek 4.2 is aanbevolen.

Hepatitis B-virusreactivatie

Toediening van Teysuno aan dragers van het hepatitis B-virus, HBcAg-negatieve en anti-HBc-positieve patiënten, of HBsAg-negatieve en anti-HBs-positieve patiënten, kan leiden tot reactivatie van het hepatitis B-virus.

Patiënten moeten worden getest op HBV-infectie voor instelling van de behandeling met Teysuno. Bij patiënten met serologisch aangetoonde hepatitis B (inclusief patiënten met een actieve infectie) en bij patiënten die tijdens de behandeling positief testen op HBV-infectie, moet een deskundige op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van hepatitis B worden geraadpleegd. Dragers van HBV bij wie behandeling met Teysuno noodzakelijk is, moeten gedurende de gehele behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van actieve HBV-infectie en er wordt follow-up aan de hand van leverfunctietesten of virusmarkers aanbevolen.

Diarree

Patiënten met diarree dienen nauwlettend te worden gemonitord en dienen vocht- en elektrolytenvervanging te krijgen indien zij uitgedroogd raken. Profylactische behandeling voor diarree dient indien geïndiceerd te worden toegediend. Standaard antidiarreetherapie (bijv. loperamide) en intraveneus vocht/elektrolyten dienen vroegtijdig te worden gestart indien diarree optreedt. Opschorting/aanpassing van de dosering dient plaats te vinden bij optreden van diarree van graad 2 of hoger indien de symptomen ondanks adequate behandeling persisteren.

Dehydratie

Dehydratie en daarmee verband houdende elektrolytverstoringen dienen voorkomen te worden en bij de eerste verschijnselen te worden gecorrigeerd. Patiënten met anorexie, asthenie, misselijkheid, braken, diarree, stomatitis en gastro-intestinale obstructie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van dehydratie. Dehydratie moet agressief worden behandeld door middel van rehydratie en andere passende maatregelen. Indien dehydratie van graad 2 (of hoger) optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden opgeschort en de dehydratie te worden gecorrigeerd. De behandeling mag niet worden hervat totdat de dehydratie en onderliggende oorzaken gecorrigeerd zijn of adequaat onder controle zijn gebracht. Doses dienen voor zover nodig te worden aangepast vanwege optredende bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Renale toxiciteit

Behandeling met Teysuno in combinatie met cisplatine kan gepaard gaan met een voorbijgaande daling van glomerulaire filtratiesnelheid, die primair veroorzaakt wordt door prerenale factoren

(bijv. dehydratie, elektrolytendisbalans, enz.). Bijwerkingen van graad 3 of hoger, zoals verhoogde bloedcreatinine, verlaagde creatinineklaring, toxische nefropathie en acuut nierfalen zijn alle gemeld bij patiënten die Teysuno ontvingen in combinatie met cisplatine (zie rubriek 4.8). Om vroegtijdige veranderingen in de nierfunctie tijdens de behandeling op te sporen, dienen de nierparameters nauwlettend te worden gemonitord (bijv. serumcreatinine, CrCl). Indien een achteruitgang van de glomerulaire filtratiesnelheid wordt waargenomen, dienen de doseringen van Teysuno en/of cisplatine aangepast te worden volgens Tabel 6, en dienen passende ondersteunende maatregelen te worden genomen (zie rubriek 4.2).

Dehydratie en diarree kunnen het risico van renale toxiciteit voor cisplatine verhogen. Hyperhydratie (geforceerde diurese) dient te worden toegediend volgens de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine om het risico van renale toxiciteit in verband met cisplatinetherapie te verlagen.

Gimeracil verhoogt de blootstelling aan 5-fluorouracil (5-FU) door remming van DPD, het primaire enzym voor metabolisatie van 5-FU. Gimeracil wordt primair geklaard door de nier (zie rubriek 5.2); in patiënten met nierinsufficiëntie is de renale gimeracilklaring derhalve verlaagd en de blootstelling aan 5-FU dientengevolge verhoogd. Verwacht kan worden dat de behandelinggerelateerd toxiciteit stijgt naarmate de blootstelling aan 5-FU stijgt (zie rubriek 5.2).

Ernstige nierfunctiestoornissen

Een behandeling met Teysuno wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen vanwege de mogelijk hogere incidentie van bijwerkingen van het bloed- en lymfestelsel en de mogelijkheid van onverwachte hogere blootstelling aan 5-FU als gevolg van fluctuaties in de nierfunctie bij deze patiënten, tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico’s (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Oculaire toxiciteit

De meest voorkomende behandelinggerelateerde oculaire stoornissen onder patiënten in onderzoeken in Europa/Verenigde Staten (EU/VS) die behandeld werden met Teysuno in combinatie met cisplatine waren lacrimale stoornissen (8,8%), zoals verhoogde traanafscheiding, droge ogen en verworven dacryostenose (zie rubriek 4.8).

De meeste oculaire reacties verdwijnen of verbeteren na opschorting van het geneesmiddel en de juiste behandeling (instillatie van kunsttranen, antibiotische oogdruppels, implantatie van glazen of siliconen buisjes in lacrimale punctas of canaliculi en/of gebruik van een bril in plaats van contactlenzen). Van belang is oculaire reacties vroegtijdig te herkennen, door onder meer een vroegtijdig oftalmologisch consult in geval van persisterende of visusverminderende oculaire symptomen zoals lacrimatie of corneale symptomen.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor oogaandoeningen bij cisplatinetherapie.

Cumarinederivaat-anticoagulans

Bij patiënten die orale cumarinederivaat-anticoagulantia ontvangen, moet de anticoagulansrespons (International Normalized Ratio voor protrombinetijd [INR] of protrombinetijd [PT]) nauwlettend worden gemonitord en moet de dosis van het anticoagulans op basis hiervan worden aangepast (zie rubriek 4.5). Het gebruik van cumarinederivaat-anticoagulans in klinische trials is in verband gebracht met verhoogde INR-waarden en gastro-intestinale bloeding, bloedingsneiging, hematurie en anemie bij patiënten die Teysunotherapie ontvingen.

Brivudine

Brivudine mag niet gelijktijdig toegediend worden met Teysuno. Fatale gevallen zijn gemeld als gevolg van een interactie met capecitabine. Er moet ten minste 4 weken tijd zitten tussen het einde van

de behandeling met brivudine en het starten van de behandeling met Teysuno. Behandeling met brivudine kan 24 uur na de laatste dosis Teysuno worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5). Wanneer brivudine per ongeluk toegediend wordt aan patiënten die behandeld worden met Teysuno, moeten effectieve maatregelen genomen worden om de toxiciteit van Teysuno te reduceren. Onmiddellijke opname in het ziekenhuis wordt aanbevolen. Alle maatregelen om systemische infecties en dehydratie te voorkomen moeten worden getroffen.

DPD-inductoren

Indien een DPD-inductor gelijktijdig met Teysuno wordt toegediend, bereikt de blootstelling van 5-FU mogelijk het effectieve niveau niet. Omdat er op dit moment geen DPD-inductoren bekend zijn, kan de wisselwerking tussen een DPD-inductor en Teysuno echter niet worden geëvalueerd.

Dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)-deficiëntie:

DPD-activiteit is snelheidsbeperkend in het katabolisme van 5-fluorouracil (zie rubriek 5.2). Patiënten met DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op fluoropyrimidinegerelateerde toxiciteit, waaronder bijvoorbeeld stomatitis, diarree, slijmvliesontsteking, neutropenie en neurotoxiciteit.

DPD-deficiëntiegerelateerde toxiciteit treedt meestal op gedurende de eerste cyclus van behandeling of na een verhoging van de dosis.

Total DPD-deficiëntie

Totale DPD-deficiëntie komt zelden voor (0,01-0,5% van de Kaukasische populatie). Patiënten met totale DPD-deficiëntie hebben een groot risico op levensbedreigende of fatale toxiciteit en mogen niet worden behandeld met Teysuno (zie rubriek 4.3).

Gedeeltelijke DPD-deficiëntie

Gedeeltelijke DPD-deficiëntie treft naar schatting 3-9% van de Kaukasische populatie. Patiënten met gedeeltelijke DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op ernstige en potentieel levensbedreigende toxiciteit. Een verlaagde aanvangsdosis moet worden overwogen om deze toxiciteit te beperken. DPD-deficiëntie moet als parameter worden meegewogen in combinatie met andere routinemetingen voor dosisverlaging. Een verlaging van de aanvangsdosis kan de werkzaamheid van de behandeling beïnvloeden. In afwezigheid van ernstige toxiciteit kunnen vervolgdoses worden verhoogd onder nauwlettende controle.

Testen op DPD-deficiëntie

Het wordt aanbevolen om vóór aanvang van de behandeling met Teysuno op fenotype en/of genotype te testen, ondanks onzekerheden over de optimale testmethodologie vóór de behandeling. Geldende klinische richtlijnen dienen in beschouwing te worden genomen.

Als dit niet al eerder gedaan is, wordt testen aanbevolen bij patiënten voor wie overschakeling van een ander fluoropyrimidine op Teysuno wordt overwogen vanwege hand-voetsyndroom of cardiovasculaire toxiciteit om vast te stellen of een DPD-fenotype en/of genotype een rol zou kunnen hebben gespeeld bij de ontwikkeling van toxiciteit bij behandeling met het andere fluoropyrimidine.

Genotypische karakterisering van DPD-deficiëntie

Met testen op zeldzame mutaties van het DPYD-gen voorafgaand aan de behandeling kunnen patiënten met DPD-deficiëntie worden geïdentificeerd.

De vier DPYD-varianten c.1905+1G>A [ook bekend als DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3 kunnen totale afwezigheid of verlaging van de DPD-enzymactiviteit veroorzaken. Andere zeldzame varianten kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteit.

Van bepaalde homozygote en *compound* (samengestelde) heterozygote mutaties in het DPYD-genlocus (bijvoorbeeld combinaties van de vier varianten met ten minste één allel van c.1905+1G>A of c.1679T>G) is bekend dat zij totale of bijna totale afwezigheid van DPD-enzymactiviteit veroorzaken.

Patiënten met bepaalde heterozygote DPYD-varianten (waaronder c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3-varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit wanneer zij worden behandeld met fluoropyrimidines.

De frequentie van het heterozygote c.1905+1G>A-genotype in het DPYD-gen bij Kaukasische patiënten is ongeveer 1%, 1,1% voor c.2846A>T, 2,6-6,3% voor c.1236G>A/HapB3-varianten en 0,07 tot 0,1% voor c.1679T>G.

Gegevens over de frequentie van de vier DPYD-varianten in andere dan de Kaukasische populatie zijn beperkt. Momenteel worden de vier DPYD-varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3) beschouwd als vrijwel afwezig in populaties van Afrikaanse (Afro-Amerikaanse) of Aziatische origine.

Fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie

Voor de fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie wordt aanbevolen de pretherapeutische bloedconcentraties van het endogene DPD-substraat uracil (U) in plasma te meten.

Verhoogde uracilconcentraties vóór de behandeling worden in verband gebracht met een verhoogd risico op toxiciteit. Ondanks onzekerheden over de uracildrempels die totale en gedeeltelijke DPD-deficiëntie definiëren, moet een uracilconcentratie in het bloed ≥ 16 ng/ml en < 150 ng/ml worden beschouwd als kenmerkend voor gedeeltelijke DPD-deficiëntie en geassocieerd met een verhoogd risico op fluoropyrimidinetoxiciteit. Een uracilconcentratie in het bloed ≥ 150 ng/ml moet worden beschouwd als kenmerkend voor totale DPD-deficiëntie en geassocieerd met een risico op levensbedreigende of fatale fluoropyrimidinetoxiciteit.

Microsatelliet-instabiliteit (MSI)

Teysuno is niet onderzocht bij maagkankerpatiënten met MSI. Het verband tussen 5-FU-gevoeligheid en MSI bij patiënten met maagcarcinoom is niet duidelijk en het verband tussen Teysuno en MSI bij maagkanker is niet bekend.

Glucose/galactose intolerantie/malabsorptie

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Andere orale fluoropyrimidines

Er zijn geen klinische trials beschikbaar waarin Teysuno wordt vergeleken met andere orale 5-FU-verbindingen. Daarom kan Teysuno niet worden gebruikt als vervanging van andere orale 5-FU-producten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij volwassen of pediatrische patiënten.

Brivudine

Een klinisch significante interactie is beschreven tussen brivudine en fluoropyrimidines (bijvoorbeeld capecitabine, 5-FU, tegafur) als gevolg van de remming van dihydropyrimidine dehydrogenase door brivudine. Deze interactie, die leidt tot een toegenomen fluoropyrimidinetoxiciteit, is potentieel fataal. Daarom mag brivudine niet gelijktijdig met Teysuno toegediend worden (zie rubriek 4.3 en 4.4). Er moet ten minste 4 weken tijd zitten tussen het einde van de behandeling met brivudine en het starten van de behandeling met Teysuno. Behandeling met brivudine kan 24 uur na de laatste dosis Teysuno worden gestart.

Andere fluoropyrimidines

Medetoediening van andere fluoropyrimidines zoals capecitabine, 5-FU, tegafur of flucytosine kan tot extra toxiciteiten leiden en is gecontra-indiceerd. Een minimale wash-outperiode van 7 dagen wordt aanbevolen tussen de toediening van Teysuno en andere fluoropyrimidines. De wash-outperiode zoals beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken van andere fluoropyrimidine-geneesmiddelen dient te worden aangehouden indien Teysuno wordt toegediend na andere fluoropyrimidine-geneesmiddelen.

CYP2A6-remmers

Omdat CYP2A6 het belangrijkste enzym is dat verantwoordelijk is voor de conversie van tegafur naar 5-FU, dient medetoediening van een bekende CYP2A6-remmer en Teysuno te worden vermeden, omdat de werkzaamheid van Teysuno hierdoor kan worden verlaagd (zie rubriek 5.2).

Folinaat/Foliumzuur

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van foliumzuur met Teysuno in combinatie met cisplatine. Metabolieten van folinaat/foliumzuur vormen echter een ternaire structuur met thymidylaatsynthase en fluorodesoxy-uridinemonofosfaat (FdUMP), dat mogelijk de cytotoxiciteit van 5-FU verhoogt. Voorzichtigheid is geboden omdat bekend is dat foliumzuur de activiteit van 5-FU versterkt.

Nitro-imidazolen, waaronder metronidazol en misonidazol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van nitromidazolen met Teysuno in combinatie met cisplatine. Nitromidazolen kunnen echter de klaring van 5-FU verlagen en zo de plasmaspiegels van 5-FU verhogen. Voorzichtigheid is geboden omdat medetoediening de toxiciteit van Teysuno kan verhogen.

Methotrexaat

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van methotrexaat met Teysuno in combinatie met cisplatine. Polyglutamaat-methotrexaat remt echter thymidylaatsynthase en dihydrofolaatreductase, waardoor de cytotoxiciteit van 5-FU mogelijk stijgt. Voorzichtigheid is geboden omdat medetoediening de toxiciteit van Teysuno kan verhogen.

Clozapine

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van clozapine met Teysuno in combinatie met cisplatine. Vanwege mogelijke additieve farmacodynamische effecten (myelotoxiciteit) is voorzichtigheid geboden, omdat medetoediening het risico en de ernst van hematologische toxiciteit van Teysuno kan verhogen.

Cimetidine

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van cimetidine met Teysuno in combinatie met cisplatine. Medetoediening kan echter de klaring verlagen en zo de plasmaspiegels van 5-FU verhogen. Voorzichtigheid is geboden omdat medetoediening de toxiciteit van Teysuno kan verhogen.

Cumarinederivaat-anticoagulans

De activiteit van een cumarinederivaat-anticoagulans werd door Teysuno versterkt. Voorzichtigheid is geboden, omdat mede-toediening van Teysuno en cumarine-anticoagulatietherapie het risico van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Fenytoïne

Fluoropyrimidines kunnen de plasmaconcentratie van fenytoïne verhogen wanneer zij gelijktijdig worden toegediend met fenytoïne, waardoor fenytoïnetoxiciteit wordt veroorzaakt. Frequente controle van de bloed-/plasmaspiegels van fenytoïne wordt geadviseerd wanneer Teysuno en fenytoïne gelijktijdig worden toegediend. Indien geïndiceerd, dient de dosis fenytoïne te worden aangepast volgens de Samenvatting van de Productkenmerken voor fenytoïne. Indien zich fenytoïnetoxiciteit ontwikkelt, dienen passende maatregelen te worden genomen.

Overige

Op basis van niet-klinische gegevens kan allopurinol de antitumoractiviteit verlagen vanwege onderdrukking van fosforylatie van 5-FU. Gelijktijdige toediening met Teysuno dient daarom te worden vermeden.

Voedsel

Toediening van Teysuno met een maaltijd reduceerde blootstelling aan oteracil en gimeracil, met een meer uitgesproken effect voor oteracil dan voor gimeracil (zie rubriek 5.2). Het moet ten minste 1 uur vóór of 1 uur na de maaltijd worden ingenomen met water (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te worden geadviseerd niet zwanger te worden terwijl zij de behandeling met dit geneesmiddel ondergaan.

Mannelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na behandeling met Teysuno.
Vrouwelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling met Teysuno.

Zwangerschap

Teysuno is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Er zijn enkele gevallen van foetale afwijkingen gemeld. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Net als andere fluoropyrimidines, kan Teysuno embryosterfte en teratogeniciteit bij dieren veroorzaken (zie rubriek 5.3). Indien de patiënt tijdens de behandeling met Teysuno zwanger wordt, dient de behandeling te worden beëindigd en moet het potentiële risico voor de foetus worden besproken. Genetische counseling dient te worden overwogen.

Borstvoeding

Teysuno is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend of Teysuno in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat Teysuno/ metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Teysuno.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Teysuno in combinatie met cisplatine op de vruchtbaarheid van mensen. Niet-klinische onderzoeken hebben aangetoond dat Teysuno de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten niet leek te beïnvloeden (zie rubriek 5.3).

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cisplatine voor de effecten van cisplatine op vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Teysuno heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat vermoeidheid, duizeligheid, wazig zien en misselijkheid vaak voorkomende bijwerkingen zijn van Teysuno in combinatie met cisplatine.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van Teysuno in combinatie met cisplatine is primair gebaseerd op gegevens uit klinisch onder 593 patiënten met gevorderd maagcarcinoom die met deze therapie werden behandeld. Daarnaast is er postmarketing-ervaring in meer dan 866.000 Aziatische (voornamelijk Japanse) patiënten.

Onder de 593 patiënten die met Teysuno werden behandeld in combinatie met cisplatine waren de meest voorkomende ernstige bijwerkingen (graad 3 of hoger met een frequentie van ten minste 10%) neutropenie, anemie en vermoeidheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende indeling wordt gebruikt om de bijwerkingen per frequentie te rangschikken: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms(≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De frequenties van bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms optraden zijn afkomstig van 593 patiënten die met Teysuno in combinatie met cisplatine werden behandeld in het kader van klinische trials. De frequenties van medisch relevante zelden en zeer zelden optredende bijwerkingen worden geschat op basis van postmarketing-bewaking van 866.000 patiënten in Azië (voornamelijk uit Japan) die een behandeling kregen op basis van Teysuno. Elke term wordt alleen in de meest voorkomende categorie getoond en binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 9: Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst

Systeem/ orgaanklasse[a]	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden / Zeer zelden**
Infecties en parasitaire aandoeningen:			Neutropene sepsis, septische shock, sepsis, infectie, pneumonie, bacteriëmie, luchtweginfectie, infectie van de bovenste luchtwegen, acute pyelonefritis, urineweginfectie, faryngitis, nasofaryngitis, rinitis, infectie van het gebit, candidiasis, orale herpes, paronychia, furunkel	Hepatitis B-virusreactivatie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Tumorhemorragie, pijn in de tumor	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie, leukopenie, anemie, Trombocytope-nie	Febriele neutropenie, lymfopenie	Pancytopenie, verlengde protrombinetijd, International Normalised Ratio verhoogd, hypoprotrombinemie, protrombinetijd verkort, granulocytose, leukocytose, eosinofilie, lymfocytose, monocytenwaarde verlaagd, monocytenwaarde verhoogd, trombocythemie	Consumptie-coagulopathie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	

Systeem/ orgaanklasse[a]	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden / Zeer zelden
Endocriene aandoeningen			Bijnierbloeding	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Anorexie	Dehydratie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hypoalbuminemie, hyperkaliëmie	Hyperglykemie, verhoogde alkalische fosfatase in bloed, bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, hypofosfatemie, hypermagnesiëmie, jicht, hypoproteïnemie, hyperglobulinemie, hyperlipidemie, orale opname verlaagd	
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Verwardheid, rusteloosheid, persoonlijkheidsstoornis, hallucinatie, depressie, angst, verminderd libido, seksuele remming	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifere neuropa thie	Duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie,	Cerebrovasculair accident, cerebellair infarct, cerebrovasculaire stoornis, convulsie, ischemische beroerte, syncope, hemiparese, afasie, ataxie, metabole encefalopathie, bewustzijnsverlies, akoestische neuritis, geheugenstoornis, evenwichtsstoornis, slaperigheid, tremor, ageusie, parosmie, branderig gevoel, prikkelend/kriebelend gevoel	Leuko-encefalopathie, anosmie
Oogaandoeningen		Visusstoornis, lacrimale stoornis, conjunctivitis, cornea-aandoening[b]	Oogallergie, ooglidptosis, erytheem van ooglid	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Gehoorstoornis, doofheid	Vertigo, oorverstopping, oorongemak	
Hartaandoening en			Hartfalen, acuut myocardinfarct, pericardiale effusie, atriumfibrilleren, angina pectoris, hartfibrilleren, tachycardie, palpitaties	
Bloedvat-aandoeningen		Hypotensie, diepe veneuze trombose, hypertensie	Trombose in de arteria iliaca, hypovolemische shock, arteriële trombose in een ledemaat, trombose, blozen, veneuze bekkentrombose, tromboflebitis, flebitis, superficiële flebitis, orthostatische hypotensie, hematoom, hyperemie, opvliegers	
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu, epistaxis, hikken, hoesten	Pulmonale embolie, luchtwegbloeding, inspanningskortademigheid, faryngolaryngeale pijn, rinorroe, faryngeaal erytheem, allergische rinitis, dysfonie, productieve hoest, neusverstopping	Interstitiële longaandoening
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, braken, nausea, obstipatie	Gastro-intestinale bloeding, stomatitis, gastro-intestinale ontsteking, flatulentie, abdominale pijn, dysfagie, abdominaal ongemak, dyspepsie, droge mond	Gastro-intestinale perforatie, oesofagitis, gastro-intestinale infectie, ileus, gastro-intestinale obstructie, ascites, lipoedeem, oesofageaal spasme, maagzweer, gastro-oesofageale reflux, refluxgastritis, retroperitoneale fibrose, gastro-intestinale stoornis, anale bloeding, hemorroïden, hypersalivatie, kokhalzen, speekselklierstoornis, cheilitis, aerofagie, ructus, glossodynie, orale pijn, broos gebit	Acute pancreatitis, ileitis terminalis
Lever- en gal-aandoeningen		Hyperbilirubinemie, verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase	Afwijkende leverfunctietest, verhoogd gammaglutamyltransferase	Acuut leverfalen

Systeem/ orgaanklasse[a]	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden / Zeer zelden
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Palmair-plantair erytrodysesthesie-syndroom, huiduitslag, hyperpigmentatie van de huid, droge huid, pruritus, alopecie	Exfoliatieve uitslag, huidexfoliatie, necrolytisch migratoir erytheem, bloedblaar, allergische dermatitis, huidreactie, dermatitis acneiforme, erytheem, verhoogde neiging tot blauwe plekken, purpura, hyperhidrose, nachtelijk transpireren, nagelatrofie, pigmentatiestoornis, huidverkleuring, hypertrichose	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnson-syndroom, fotosensitiviteits -reactie, nagelafwijkingen
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spier- of botpijn	Spierspasmen, artralgie, pijn in extremiteit, rugpijn, nekpijn, botpijn, gewrichtszwelling, zeurende pijn in de ledematen, strakke spieren, spierzwakte	Rhabdomyolyse
Nier- en urineweg-aandoeningen		nierfalen, verhoogd bloedcreatinine, glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd, bloedureum verhoogd	Toxische nefropathie, oligurie, hematurie, nierfunctiestoornis, pollakiurie, bloedcreatinine verhoogd, verlaagd bloedcreatinine	
Voortplantings-stelsel- en Borstaandoen-ingen			Erectiele disfunctie, gevoelige borsten, pijn in de tepel	
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Vermoeidheid/ asthenie	Mucosale ontsteking, pyrexie, gewichtsafname, perifeer oedeem, koude rillingen	Multi-orgaanfalen, performance status afgenomen, pijn, oedeem, pijn op de borst, pijnlijk gevoel op de borst, gegeneraliseerd oedeem, gelaatsoedeem, plaatselijke zwelling, plaatselijk oedeem, gewichtstoename, snel verzadigd, het koud hebben, reactie op de injectieplaats, malaise	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			Contusie, medicatiefout	

[a] Bijwerkingen in de systeem/orgaanklasse (SOC) Onderzoeken zijn verplaatst naar de klinisch passende SOC's die zijn gerelateerd aan het doelorgaan.
Verschillende MedDRA-voorkeurstermen die klinisch gelijk werden geacht, zijn in een enkele term gegroepeerd.
[b] incl. cornea-epitheeldefect, cornea-erosie, cornealaesie, corneatroebeling, corneaperforatie, keratitis, keratitis punctata, keratitis ulcerosa, limbale stamceldeficiëntie, verminderde gezichtsscherpte, verminderd gezichtsvermogen, wazig zien.

Overige klinische studies met Teysuno in combinatie met cisplatine

Hoewel studies met Teysuno in combinatie met cisplatine die werden uitgevoerd in Japan doses en doseringsschema's gebruikten die van dit regime afweken, was het veiligheidsprofiel van deze studies gelijk, waarbij de meest voorkomende toxiciteiten hematologische of gastro-intestinale toxiciteit, vermoeidheid en anorexie waren.

Postmarketing-bewakingservaring bij maagkankerpatiënten

Het veiligheidsprofiel van Teysuno in een postmarketing-veiligheidsbewakingsonderzoek in Japan, bij 4.177 patiënten die met Teysuno werden behandeld wegens gevorderde maagkanker, was over het algemeen gelijk aan het veiligheidsprofiel dat bij het onderhavige regime en in de Japanse registratiestudies werd gezien (d.w.z. de belangrijkste toxiciteiten waren leukocytopenie, anorexie en nausea/braken).

Veiligheid van Teysuno bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor wie het niet mogelijk is om behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiovasculaire toxiciteit

In een subgroep van 53 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom, binnen een cohortonderzoek onder 200 patiënten met verschillende solide tumoren, kon het merendeel van deze patiënten met

gemetastaseerd colorectaal carcinoom (92%) die cardiotoxiciteit ontwikkelden tijdens behandeling met chemotherapie op basis van capecitabine of 5-FU veilig overschakelen op S-1 (tegafur, gimeracil en oteracil in een vaste molaire verhouding) en de behandeling voortzetten, waarbij recidiverende cardiotoxiciteit (graad 1) werd waargenomen bij 8%. Andere ongewenste voorvallen tijdens behandeling met S-1 in deze subgroep waren onder andere hematologische toxiciteit graad 3-4 bij 8% en niet-hematologische ongewenste voorvallen graad 2-4 bij 36% (neuropathie 15%, infectie 7%, trombo-embolisch voorval 6%, diarree 4%, misselijkheid 2%, hand-voetsyndroom 2%).
In een retrospectief cohortonderzoek onder 47 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom uit het Nederlandse register Prospectief Landelijk CRC cohort (PLCRC) die waren overgeschakeld op S-1 vanwege door capecitabine geïnduceerd hand-voetsyndroom (n = 36) of cardiotoxiciteit (n = 10), nam de ernst van hand-voetsyndroom af of verdween het zelfs geheel tijdens behandeling met S-1. Bij geen van de 10 patiënten die waren overgeschakeld op S-1 vanwege cardiale ongewenste voorvallen werd recidiverende cardiotoxiciteit gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oculaire toxiciteit

Termen voor behandelinggerelateerde oculaire toxiciteiten zijn als volgt gecombineerd. De enige bijwerking met graad 3 of hoger was verminderde visuele scherpte.

- Visuele stoornissen zijn de bijwerkingen wazig zien, diplopie, fotopsie, verminderd scherp zien en blindheid;
- Lacrimale stoornis omvat de bijwerkingen verhoogde lacrimatie, droge ogen en verworven dacrystenose;
- Oogafwijkingen zijn de bijwerkingen oogpruritus, oculaire hyperemie, oogirritatie, oogstoornis en het gevoel van een vreemd voorwerp in de ogen.

Neuropathie

Centrale en perifere neuropathie werd gemeld bij patiënten die met Teysuno in combinatie met cisplatine werden behandeld. De term perifere neuropathie omvat de volgende gerapporteerde bijwerkingen: perifere sensorische neuropathie, paresthesie, hypo-esthesie, perifere neuropathie, polyneuropathie, neurotoxiciteit en dysesthesie.

Bijzondere populaties:

Ouderen (zie rubriek 4.2)

Een vergelijking van veiligheid tussen 71 patiënten met een leeftijd ≥ 70 jaar (ouderen) en 450 patiënten < 70 jaar die werden behandeld met Teysuno in combinatie met cisplatine in de FLAGS-studie, toonde aan dat de incidentie van alle bijwerkingen met graad 3 of hoger (62% vs 52%), alle ernstige bijwerkingen (30% vs 19%) en de frequentie van voortijdige beëindiging vanwege bijwerkingen van zowel Teysuno als cisplatine (21% vs 12%) hoger bleek te zijn onder patiënten van 70 jaar en ouder. Een farmacokinetische populatie-analyse toonde aan dat de 5-FU blootstelling ook leek te stijgen met de leeftijd, maar de mate van stijging lag binnen het bereik van individuele variabiliteit. Deze leeftijdsgebonden veranderingen houden verband met veranderingen van de nierfunctie, gemeten door middel van creatinineklaring (zie rubriek 5.2).

Geslacht

Er waren in de FLAGS-studie geen klinisch relevante verschillen in veiligheid tussen mannen (N=382) en vrouwen (N=139).

Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 5.2)

Een vergelijking tussen 218 patiënten met lichte nierfunctiestoornissen op de baseline (CrCl 51 tot

80 ml/min) en 297 patiënten met een normale nierfunctie op de baseline (CrCl > 80 ml/min) die behandeld werden met Teysuno in combinatie met cisplatine in de FLAGS-studie wees uit dat er geen klinisch significante verschillen qua veiligheid waren tussen patiënten met lichte nierfunctiestoornissen en patiënten met een normale nierfunctie.

In een studie uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornissen waren de meest voorkomende bijwerkingen tijdens alle cycli in alle cohorten diarree (57,6%), nausea (42,4%), braken (36,4%), vermoeidheid (33,3%) en anemie (24,2%). In dit onderzoek werden 7 patiënten met matige nierfunctiestoornissen behandeld met 20 mg/m^2 Teysuno tweemaal daags, terwijl 7 patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen Teysuno 20 mg/m^2 eenmaal daags ontvingen. Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen in Cyclus 1 bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornissen. De incidentie van bijwerkingen in de vorm van bloedvat- en lymfestelselaandoeningen die werd waargenomen in alle cycli bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornissen was respectievelijk 28,6% en 44,4%. De dosis voor een patiënt in de cohort ernstige nierfunctiestoornissen werd verlaagd naar 13,2 mg/m^2 eenmaal daags bij de start van Cyclus 12 vanwege een bijwerking (Graad 2 diarree) in Cyclus 11.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies verricht met Teysuno alleen of in combinatie met cisplatine bij pediatrische patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De hoogst ingenomen enkele dosis Teysuno was 1400 mg; deze patiënt ontwikkelde leukopenie (graad 3). Gerapporteerde verschijnselen van acute overdosering zijn onder meer misselijkheid, braken, diarree, mucositis, gastro-intestinale irritatie, bloeding, beenmergdepressie en respiratoir falen. De medische behandeling van overdosis dient de gebruikelijke therapeutische en ondersteunende medische interventies te omvatten die ten doel hebben de klinische verschijnselen te corrigeren en eventuele complicaties te voorkomen.

Er is geen antidotum bekend in het geval van overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antimetabolieten, ATC-code: L01BC53.

Werkingsmechanisme

Teysuno is een oraal fluoropyrimidine antikankergeneesmiddel. Het is een vaste dosiscombinatie van drie werkzame stoffen, tegafur, dat na absorptie wordt omgezet in de antikankerverbinding 5-FU; gimeracil, een dihydropyrimidinedehydrogenaseremmer (DPD-remmer) ter preventie van de afbraak van 5-FU door het lichaam en oteracil, een orotaatfosforibosyltransferaseremmer (OPRT-remmer) die de activiteit van 5-FU in de normale gastro-intestinale mucosa verlaagt. De combinatie van tegafur, gimeracil en oteracil is vastgesteld op een molaire verhouding van 1:0,4:1 als de optimale verhouding om de blootstelling aan 5-FU te handhaven en zo anti-tumoractiviteit te onderhouden terwijl de toxiciteit van alleen 5-FU daalt.

Tegafur is een prodrug van 5-FU met een goede orale biobeschikbaarheid. Na orale toediening wordt

tegafur *in vivo* geleidelijk omgezet in 5-FU, hoofdzakelijk door CYP2A6-enzymactiviteit in de lever. 5-FU wordt gemetaboliseerd door het leverenzym DPD. 5-FU wordt in de cellen geactiveerd door fosforylering waarbij de actieve metaboliet, 5-fluorodesoxy-uridinemonofosfaat (FdUMP) ontstaat. FdUMP en gereduceerd folaat binden aan thymidylaatsynthase met als gevolg vorming van een ternair complex dat de DNA-synthese remt. Daarnaast wordt 5-fluorouridinetrifosfaat (FUTP) geïncorporeerd in RNA waardoor disruptie van RNA-functies optreedt.

Gimeracil remt de metabolisatie van 5-FU door de reversibele en selectieve remming van DPD, het primaire metabole enzym voor 5-FU, zodat hogere plasmaconcentraties van 5-FU bereikt worden met de toediening van een lagere dosis tegafur.

Na orale toediening werd oteracil in hoge concentraties gedistribueerd in normale weefsels van het maagdarmkanaal, terwijl in onderzoeken bij dieren aanzienlijk lagere concentraties gezien werden in het bloed en tumorweefsel.

Farmacodynamische effecten

In een dosisescalatiestudie waarin de verdraagbaarheid van 5-FU in Teysuno en tegafur + gimeracil (geen oteracil) werd vergeleken, kon het dosisniveau van 25 mg/m^2 in afwezigheid van oteracil niet worden bereikt vanwege het optreden van dosisbeperkende toxiciteiten (graad 3 diarree in 2 patiënten en cardiorespiratoire stilstand bij 1 patiënt) in de tegafur+gimeracil-arm. Het farmacokinetische profiel van 5-FU was gelijk bij aan- en afwezigheid van oteracil.

De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van 5-FU en de waarden van het gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC–waarden) waren na toediening van Teysuno ongeveer 3 maal zo hoog als na toediening van alleen tegafur, ondanks een 16 maal lagere Teysunodosis (50 mg tegafur) dan bij alleen tegafur (800 mg), en worden toegeschreven aan remming van DPD door gimeracil. De maximale plasma-uracilconcentratie werd na 4 uur waargenomen, met binnen ongeveer 48 uur na dosering een terugkeer naar baselineniveaus, wat wijst op de reversibiliteit van de remming van DPD door gimeracil.

Een studie naar het effect van Teysuno op cardiale repolarisatie die werd uitgevoerd bij patiënten met gevorderde kanker voldeed aan de definitie voor een negatieve studie volgens de richtlijnen van de International Conference on Harmonisation (ICH). Er werd geen consistent verband gezien tussen de absolute QTcF-intervalwaarden of de wijziging van baselinewaarden en de maximale plasmaconcentratie van Teysunocomponenten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een Fase I-studie werd het huidige regime vastgesteld door middel van evaluatie van cohorten van Teysuno en cisplatine van 30 mg/m^2 en 60 mg/m^2 (dosisbeperkende toxiciteiten die werden gezien waren vermoeidheid, diarree en dehydratie); 25 mg/m^2 en 60 mg/m^2; en 25 mg/m^2 en 75 mg/m^2. Ondanks de afwezigheid van dosisbeperkende toxiciteiten in het laatste cohort werd de dosis cisplatine niet verder verhoogd dan 75 mg/m^2.

In de Fase III FLAGS-studie was er geen duidelijke relatie tussen de AUC-waarde van 5-FU (Teysuno/cisplatine-arm) en de concentratie van 5-FU (5-FU/cisplatine-arm) gedurende cyclus 1 en de werkzaamheidsuitkomsten wat betreft algemene overleving of progressievrije overleving.

Er werd een Fase I studie verricht ter evaluatie van de PK van Teysuno componenten en metabolieten bij kankerpatiënten met gestoorde nierfunctie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. In dit onderzoek werd de antitumoractiviteit gemeten op basis van beste algemene tumorrespons. De meerderheid (70,4%) van de patiënten had stabiele ziekte als beste respons (op basis van beoordeling door onderzoeker met de RECIST criteria) en 29,6% van de patiënten had progressieve ziekte als de beste algemene respons. Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen in de eerste behandelingscyclus.

Gevorderde maagkanker

Gegevens afkomstig van een multicenter, multinationaal (Azië uitgezonderd), gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, klinisch Fase III-onderzoek (FLAGS) ondersteunen het gebruik van Teysuno in combinatie met cisplatine voor de behandeling van patiënten met gevorderde maagkanker. In dit onderzoek werden 521 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met Teysuno (tweemaal daags oraal 25 mg/m^2 gedurende 21 dagen, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen) en cisplatine (om de 4 weken 75 mg/m^2 als intraveneuze infusie); en 508 patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling met 5-FU (1000 mg/m^2/24 uur als een continue intraveneuze infusie op Dag 1 t/m Dag 5, elke 4 weken herhaald) en cisplatine (100 mg/m^2 als een intraveneuze infusie op Dag 1, elke 4 weken herhaald). De patiëntkenmerken worden weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10: Demografische gegevens en uitgangswaarden van patiënten in de FLAGS-studie

	Teysuno + cisplatine 75 mg/m^2 (N=521)	**5-FU + cisplatine 100 mg/m^2 (N=508)**
Geslacht, n (%)		
Man	382 (73)	347 (68)
Vrouw	139 (27)	161 (32)
Leeftijd, jaren		
Mediane waarde (bereik)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Ras, n (%)		
Blank	447 (86)	438 (86)
Zwart of afro-Amerikaans	5 (1,0)	7 (1,4)
Aziatisch	4 (0,8)	4 (0,8)
Amerikaans-Indiaans of Alaska als geboorteland	4 (0,8)	6 (1,2)
Overig	61 (12)	53 (10)
ECOG-performance-status, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Locatie van primaire laesie, n (%)		
Maag	438 (84)	417 (82)
Gastro-oesofageale overgang	82 (16)	88 (17)
Beide	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastaserende ziekte, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥ 2 metastatische plaatsen	340 (65)	327 (64)

Wat betreft het primaire eindpunt van de totale overleving was Teysuno in combinatie met cisplatine niet slechter dan 5-FU in combinatie met cisplatine (zie tabel 9). Ten tijde van de primaire analyse bedroeg de mediane follow-up voor totale overleving in de volledige analyseset 18,3 maanden.

Tabel 11: Totale overleving en progressievrije overleving in de FLAGS-studie

	Teysuno + cisplatine		**5-FU + cisplatine**		
Eindpunt Populatie	**N**	**Mediaan [95%-BI] maanden**	**N**	**Mediaan [95%-BI], maanden**	**Hazard Ratio [95%-BI]**
Totale overleving					
Intent-to-treat	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Volledige analyseset	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Progressievrije overleving					
Volledige analyseset	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

BI = betrouwbaarheidsinterval; Volledige analyseset = alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die werden geanalyseerd volgens hun toewijzing (primaire analysepopulatie)

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Teysuno in alle subgroepen van pediatrische patiënten met maagcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Gemetastaseerd colorectaal carcinoom na overschakeling op Teysuno wanneer het niet mogelijk was om behandeling met een ander fluoropyrimidine voort te zetten vanwege hand-voetsyndroom of cardiovasculaire toxiciteit

Binnen een Europees cohortonderzoek onder 200 patiënten die waren overgeschakeld van behandeling op basis van 5-FU of capecitabine vanwege cardiotoxiciteit naar een verderde behandeling op basis van Teysuno, was er een subgroep van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (n = 53). In deze subgroep kon het merendeel van de patiënten (92%) veilig overschakelen op Teysuno en de behandeling voortzetten, ongeacht de behandelcombinaties, waarbij recidiverende cardiotoxiciteit werd waargenomen bij 8% (alle graad 1). Met deze overschakeling was 100% van de patiënten in staat om de geplande chemotherapie af te ronden. Bovendien was voor de patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom de mediane totale overleving 26 maanden (95%-BI 22-31), met een overlevingspercentage na 5 jaar van 12%.

In een retrospectief cohortonderzoek onder 47 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom uit het Nederlandse register Prospectief Landelijk CRC cohort (PLCRC) die waren overgeschakeld op S-1 vanwege door capecitabine geïnduceerd hand-voetsyndroom (n = 36) of cardiotoxiciteit (n = 10), was de mediane tijd van instelling van de behandeling met capecitabine tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie na instelling van behandeling met S-1 414 dagen (95%-BI:332-568 dagen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (PK) van eenmalige en meervoudige doses Teysuno in combinatie met cisplatine werd in drie studies geëvalueerd. Achttien aanvullende PK-studies werden uitgevoerd met het relevante regime als monotherapie. Alle studies werden verricht bij kankerpatiënten.

Absorptie

Na toediening van een enkele dosis van 50 mg Teysuno (uitgedrukt als tegafurgehalte) bij mensen (ongeveer 30 mg/m2 op basis van een lichaamsoppervlak van 1,56 tot 2,10 m2 voor een typische patiënt; N=14), was de mediane Tmax voor de Teysunocomponenten tegafur, gimeracil en oteracil respectievelijk 0,5, 1,0 en 2 uur, en waren de gemiddelde waarden ± standaarddeviatie (SD) van de AUC0-inf en Cmax 14.595 ± 4.340 ng.hr/ml en 1.762 ± 279 ng/ml voor tegafur, 1.884 ± 640 ng.hr/ml en 452 ± 102 ng/ml voor gimeracil, 556 ± 281 ng.hr/ml en 112 ± 52 ng/ml voor oteracil. De mediane Tmax voor 5-FU was 2,0 uur en de gemiddelde AUC0-inf en Cmax waren 842 ± 252 ng.hr/ml en 174 ± 58 ng/ml. De spiegels van tegafur, gimeracil en 5-FU waren kwantificeerbaar tot en met 10 uur na dosering. Na toediening van doses van 30 mg/m2 worden uiterlijk op Dag 8 steady-state-situaties bereikt voor tegafur, gimeracil en oteracil.

Na meervoudige dosistoediening (30 mg/m2, uitgedrukt als tegafurgehalte, tweemaal daags gedurende 14 dagen; N=10), waren de mediane Tmax-waarden van tegafur, gimeracil en oteracil respectievelijk 0,8, 1,0 en 2,0 uur en de corresponderende gemiddelde waarden ± SD van de AUC(0-12h) en Cmax waren 19.967 ± 6.027 ng.hr/ml en 2.970 ± 852 ng/ml voor tegafur, 1.483 ± 527 ng.hr/ml en 305 ± 116 ng/ml voor gimeracil en 692 ± 529 ng.hr/ml en 122 ± 82 ng/ml voor oteracil. De mediane Tmax voor 5-FU was 2,0 uur en de gemiddelde AUC0-12 h en Cmax waren respectievelijk 870 ± 405 ng.hr/ml en 165 ± 62 ng/ml.

Toediening van Teysuno onder niet nuchtere toestand resulteerde in een lagere AUC0-inf voor oteracil van ongeveer 71% en gimeracil van ongeveer 25% ten opzichte van de nuchtere toediening. Gelijktijdige toediening van een protonpompremmer (PPI) verlaagde het effect van voedsel op het farmacokinetische profiel van oteracil, maar niet met een voldoende marge om het voedseleffect volledig teniet te doen. Er was een afname van 15% van de AUC0-inf voor 5-FU onder niet-nuchtere versus nuchtere toestand en tegafur blootstelling wijzigde niet door voedsel (hiermee de afwezigheid van het voedseleffect aantonende).

Gemiddelde AUC0-inf en Cmax voor 5-FU waren ongeveer 3 maal zo groot na toediening van

Teysuno (50 mg, uitgedrukt als tegafurgehalte) als na toediening van alleen tegafur (800 mg), terwijl de AUC0-inf-waarde en Cmax-waarde voor de 5-FU-metaboliet α-fluor-β-alanine (FBAL) ongeveer 15-22 maal lager waren na toediening van Teysuno dan na toediening van tegafur.

De oteracilcomponent van Teysuno beïnvloedde de farmacokinetische profielen van 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL of uracil niet. De gimeracilcomponent beïnvloedde het farmacokinetische profiel van tegafur niet.

Distributie

Oteracil, gimeracil, 5-FU en tegafur waren voor respectievelijk 8,4%, 32,2%, 18,4 % en 52,3% gebonden aan eiwit. De eiwitbinding in humaan serum was niet concentratieafhankelijk over een bereik van 0,1 tot 1,0 µg/ml voor oteracil, gimeracil en 5-FU en 1,2 tot 11,8 µg/ml voor tegafur.

Er zijn geen klinische gegevens over de distributie van radiogelabelde componenten van Teysuno. Hoewel er geen intraveneuze data beschikbaar zijn voor Teysuno in de mens, kan het distributievolume ruw worden geschat op basis van het schijnbare distributievolume en de urine-uitscheiding op 16 l/m2, 17 l/m^2 en 23 l voor respectievelijk tegafur, gimeracil en oteracil.

Biotransformatie

De belangrijkste metabole route voor tegafur is door middel van omzetting in 5-FU via CYP2A6 in de lever, terwijl gimeracil stabiel was in homogenaat van humane lever (S9-fractie) met adenosine-3'-fosfaat-5'-fosfosulfaat-lithiumzout (PAPS; een cofactor voor sulfotransferase) of nicotinamide-adeninedinucleotidefosfaat (NADPH). Op basis van de resultaten van *in vitro* studies wordt een deel van oteracil niet-enzymatisch afgebroken tot 5-aza-uracil (5-AZU) door maagsap, en vervolgens omgezet in cyanuurzuur (CA) in het spijsverteringskanaal.5-AZU en CA remmen de OPRT-enzymactiviteit niet. Vanwege de lage permeabiliteit wordt slechts een kleine hoeveelheid oteracil in de lever gemetaboliseerd.

In vitro evaluatie met humane levermicrosomen wees uit dat noch tegafur, noch gimeracil of oteracil enige relevante remmende effecten hebben op enzymactiviteiten van de geteste cytochroom P450-isovormen (d.w.z. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4).

In vitro evaluatie met primaire culturen van humane hepatocyten wees uit dat tegafur (0,7-70 µM), gimeracil (0,2-25 µM) en oteracil (0,04-4 µM) weinig tot geen inducerend effect hadden op de metabole activiteiten van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4/5.

Bij gebruik van plasma-uracilconcentraties ter bepaling van de DPD-activiteit in klinische studies werden geen duidelijke veranderingen in plasma-uracilconcentraties waargenomen na toediening van een enkele dosis van 800 mg tegafur, terwijl de plasma-uracilconcentraties duidelijk stegen na toediening van een enkele dosis van 50 mg Teysuno (geeft DPD-remming door gimeracil weer). Na toediening van zowel enkele (50 mg) als meervoudige doses (30 mg/m^2 tweemaal daags) Teysuno bij mensen werden 4 uur na dosering maximale uracilconcentraties, die DPD remming weergeven, waargenomen. Dezelfde remming werd gezien na eenmalige en meervoudige dosering. De plasmaconcentraties van uracil keerden ongeveer 48 uur na dosering terug naar baselineniveau, wat wijst op reversibiliteit van DPD-remming door gimeracil.

Eliminatie

In de mens was de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) van 5-FU die werd waargenomen na toediening van Teysuno (dat tegafur bevat, een 5-FU-prodrug) langer (ongeveer 1,6-1,9 uur) dan eerder gerapporteerd na intraveneuze toediening van 5-FU (10 tot 20 minuten). Na een enkele dosis Teysuno varieerden de $T_{1/2}$-waarden van 6,7 tot 11,3 uur voor tegafur, van 3,1 tot 4,1 uur voor gimeracil en van 1,8 tot 9,5 uur voor oteracil.

Na een enkele dosis Teysuno werd ongeveer 3,8% tot 4,2% van de toegediende tegafur, 65% tot 72% van de toegediende gimeracil en 3,5% tot 9,3% van de toegediende oteracil ongewijzigd uitgescheiden

in de urine. Van de metabolieten werd 9,5% tot 9,7% van de toegediende tegafur uitgescheiden in de urine als 5-FU en ongeveer 70% tot 77% als FBAL, wat ongeveer 83% tot 91% van de toegediende dosis Teysuno is (totaal tegafur + 5-FU + FBAL). Er was geen effect van gimeracil op de renale klaring van tegafur, FBAL en 5-FU na toediening van Teysuno in vergelijking met de klaring hiervan na toediening van tegafur alleen.

Lineariteit/non-lineariteit

In een Japanse Fase I studie waarbij 5 dosisgroepen werden gebruikt met doses variërend van 25 tot 200 mg/lichaam, was er sprake van een dosisproportionele toename van blootstelling voor tegafur, gimeracil en oteracil. De toename van blootstelling aan 5-FU was echter vaak groter dan evenredig met de stijgende tegafurdosis.

Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen.

In een PK-populatieanalyse van Teysunocomponenten en -metabolieten werd de invloed van diverse factoren, zoals geslacht, leeftijd, voedsel en etniciteit (Kaukasisch versus Aziatisch), nierfunctie en leverfunctie bij 315 patiënten onderzocht. Nierfunctie, gereflecteerd door creatinineklaring, was de primaire factor die blootstelling aan gimeracil en aan 5-FU beïnvloedde. Wanneer de nierfunctie verminderde, steeg de steady-state–blootstelling aan 5-FU.Deze analyse toonde eveneens aan dat de trend in wijzigingen van de farmacokinetiek van Teysuno die wordt waargenomen bij stijgende leeftijd gerelateerd was aan een verandering van de nierfunctie, zoals gemeten door creatinineklaring.

Nierfunctiestoornissen

In een Fase I monotherapiestudie met Teysuno, waarin de farmacokinetiek van componenten en metabolieten werd onderzocht in patiënten met een normale en gestoorde nierfunctie, hadden patiënten met lichte nierfunctiestoornissen (CrCl 51 tot 80 ml/min) die dezelfde monotherapiedosering van 30 mg/m^2 tweemaal daags ontvingen (de maximaal getolereerde dosis voor monotherapie) als patiënten met een normale nierfunctie (CrCl >80 ml/min), een toename van de gemiddelde $AUC_{0\text{-}inf}$- waarde voor 5-FU ten opzichte van die van normale patiënten. Patiënten met matige nierfunctiestoornissen (CrCl 30 tot 50 ml/min) die een gereduceerde dosis van 20 mg/m^2 tweemaal daags ontvingen, toonden geen significante toename van de gemiddelde $AUC_{0\text{-}inf}$–waarde voor 5-FU ten opzichte van de normale groep. De toename van blootstelling aan 5-FU bij patiënten met lichte nierfunctiestoornissen in deze studie, samen met de uitkomsten van simulatie in de farmacokinetische populatieanalyse, suggereren dat met een dosis Teysuno van 25 mg/m^2 tweemaal daags bij patiënten met lichte nierfunctiestoornissen plasmaconcentraties van 5-FU bereikt kunnen worden die gelijk zijn aan de bereikte concentraties bij patiënten met een normale nierfunctie die 30 mg/m^2 tweemaal daags als monotherapie ontvangen en bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis die 20 mg/m^2 tweemaal daags toegediend krijgen.

Na toediening van een verlaagde dosis Teysuno 20 mg/m^2 eenmaal daags aan de groep met ernstige nierfunctiestoornissen (CrCl < 30 ml/min) waren de enkele dosis $AUC_{0\text{-}inf}$ en multipele-dosis $AUC_{0\text{-}\tau}$ waarden voor 5-FU ongeveer 2 maal zo hoog in de groep ernstige nierfunctiestoornissen als in de groep normale nierfunctie die 30 mg/m 30 mg/m^2 tweemaal daags. De dagelijkse blootstelling aan 5-FU is dus naar verwachting vergelijkbaar in deze groepen, omdat de dagelijkse blootstelling bij patiënten in de groep ernstige nierfunctiestoornissen gebaseerd is op de toediening van Teysuno eenmaal daags, terwijl de dagelijkse blootstelling aan 5-FU van patiënten met een normale nierfunctie gebaseerd is op een tweemaal daagse toediening. Opgemerkt moet echter worden dat de blootstelling aan 5-FU kan variëren en onverwachts hoger kan zijn bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen vanwege het effect van fluctuaties in de nierfunctie bij deze patiënten.

Leverfunctiestoornissen

Er waren geen significante verschillen in de AUC's van 5-FU, tegafur, gimeracil of oteracil na toediening van enkelvoudige of meervoudige doses Teysuno van tweemaal daags 30 mg/m^2 bij patiënten met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornissen vergeleken met deze waarden bij mensen met een normale leverfunctie. Na toediening van een enkele dosis was er een statistisch significante daling van de C_{max} voor 5-FU en gimeracil in de groep met ernstige leverfunctiestoornissen ten opzichte van de groep met normale leverfunctie, maar dit verschil werd niet waargenomen na toediening van meervoudige doses.

Etnische verschillen

Een Fase I studie onderzocht de farmacokinetiek van Teysuno-monotherapie in Aziatische (Chinese/Maleise) en Kaukasische (VS) patiënten. Consistent met de lagere CYP2A6-activiteit in Aziatische patiënten was de AUC_{0-12} van tegafur hoger en de $T_{1/2}$ langer in de Aziatische groep dan in de Kaukasische groep. De AUC_{0-12}-waarden van gimeracil en uracil van de twee groepen waren vergelijkbaar, wat erop wijst dat de DPD-remming voor de Aziatische en Kaukasische groepen gelijk was. Blootstelling aan 5-FU was niet statistisch significant verschillend tussen de twee groepen. De AUC_{0-12} van oteracil was in de Aziatische groep ongeveer de helft van die in de Kaukasische groep; dit verschil was echter niet statistisch significant vanwege de grote individuele variabiliteit.

Studies met Japanse patiënten suggereerden een effect van CYP2A6*4-polymorfisme op de farmacokinetiek van Teysuno. Hoewel CYP2A6-varianten geassocieerd zijn met farmacokinetische variabiliteit van tegafur, is de AUC van gimeracil, die beïnvloed wordt door de nierfunctie, de belangrijkste determinant in de farmacokinetische variabiliteit van 5-FU. In de Fase III (FLAGS) studie was de AUC van tegafur significant hoger bij patiënten met het CYP2A6*4-allel, hoewel er geen significant verschil werd gevonden voor de AUC van 5-FU en voor de incidentie van bijwerkingen. De verschillen in CYP2A6–polymorfismen tussen Aziatische en Westerse populaties lijken daarom niet de belangrijkste determinant te zijn van verschillen in de MTD tussen populaties. Beperkte gegevens over het CYP2A6*4 /*4-genotype in Japanse patiënten die met Teysuno werden behandeld, suggereren echter significant verlaagde 5-FU-spiegels in deze subpopulatie. Er kan geen dosisadvies voor deze subpopulatie worden gegeven. Dit CYP2A6*4-allel komt niet vaak voor in de Kaukasische populatie.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd met Teysuno in pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering in ratten, honden en apen toonden veranderingen aan die typisch gepaard gaan met toediening van een antikankergeneesmiddel waarbij cytotoxische effecten worden veroorzaakt op populaties snel delende cellen, zoals anemie, afname van de functie van het immuun- en spijsverteringssysteem, disruptie van spermatogenese en atrofie in mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen.

Behandeling met Teysuno veroorzaakte diverse huideffecten bij ratten (keratose van voetzool en staart) en honden (huidkorsten en erosies). Daarnaast werd na herhaalde dosering bij honden hyperpigmentatie in de huid en ogen en corneale opaciteit gezien en bij ratten staar. Deze veranderingen waren reversibel.

Teysuno lijkt geen effect te hebben op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten; toediening op enig moment na de conceptie veroorzaakte echter een scala aan externe en viscerale afwijkingen en afwijkingen van het foetale skelet bij ratten en konijnen. Er bestaat derhalve een hoog risico van ontwikkelingstoxiciteit bij klinische doses, primair veroorzaakt door tegafur (5-FU) en in mindere mate door oteracil.

Teysuno was niet carcinogeen in ratten en muizen. Teysuno was niet mutageen bij onderzoek in de *in vitro* Ames-test. Teysuno was *in vitro* clastogeen bij gebruik van Chinese-hamsterlongcellen en was zwak clastogeen *in vivo* in muizenbeenmerg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule
Lactose-monohydraat
Magnesiumstearaat

Capsulehuls
Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Natriumlaurylsulfaat
Talk

Drukinkt
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Indigokarmijn (E132)
Carnaubawas
Gebleekte schellak
Glycerylmono-oleaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake blisterverpakking van PCTFE/PVC/Al met elk 14 capsules. Elke verpakking bevat 42 capsules of 84 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Handen wassen na contact met capsules.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 maart 2011
Datum van laatste verlenging: 19 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico’s of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico’s tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg harde capsules
Tegafur/gimeracil/oteracil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil en 11,8 mg oteracil (als zout).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens lactose.

Zie bijsluiter voor nadere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

42 capsules
84 capsules
126 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

< PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nordic Group B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu/.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING:

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg harde capsules
Tegafur/gimeracil/oteracil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil en 15,8 mg oteracil (als zout).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens lactose.

Zie bijsluiter voor nadere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

42 capsules
84 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

< PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg capsules
tegafur/gimeracil/oteracil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nordic Group B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu/.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg harde capsules
tegafur/gimeracil/oteracil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Teysuno en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Teysuno en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Teysuno bevat de werkzame stoffen tegafur, gimeracil en oteracil.

Teysuno behoort tot de klasse geneesmiddelen van de fluoropyrimidines, ook wel 'antineoplastische middelen' genoemd, die de groei van kankercellen stoppen.

Teysuno wordt voorgeschreven door de arts voor
- de behandeling van volwassenen met gevorderde (maag)kanker, samen met cisplatine, een ander middel tegen kanker;
- de behandeling van uitgezaaide (gemetastaseerde) kanker van de dikke darm en de endeldarm, waarbij het niet mogelijk is om door te gaan met een ander fluoropyrimidine (een middel tegen kanker uit dezelfde klasse als Teysuno) door bijwerkingen aan de huid van de handen en voeten (hand-voetsyndroom) of aan het hart. Bij deze patiënten wordt Teysuno alleen of in combinatie met andere middelen tegen kanker gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u gebruikt andere geneesmiddelen tegen kanker van de klasse fluoropyrimidines, zoals fluor-uracil en capecitabine, of u heeft ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidines gehad
- u weet dat u geen activiteit van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (totale DPD-deficiëntie) heeft
- u bent zwanger of u geeft borstvoeding
- u heeft ernstige bloedafwijkingen
- u heeft nierproblemen waarvoor dialyse noodzakelijk is
- u wordt momenteel behandeld of u bent in de afgelopen 4 weken behandeld met brivudine als onderdeel van de behandeling van herpes zoster-infectie (waterpokken of gordelroos)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als u:

- aandoeningen van het bloed heeft;
- een nieraandoening heeft;
- maag- en/of darmproblemen heeft, zoals pijn, diarree, braken en uitdroging (dehydratie);
- oogafwijkingen heeft, zoals droge ogen of verhoogde traanafscheiding;
- een bestaande of eerdere infectie van de lever met het hepatitis B-virus heeft, omdat uw arts u mogelijk extra wil controleren;
- weet dat u een gedeeltelijke deficiëntie (gebrek) heeft van de activiteit van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD);
- een familielid heeft dat een gedeeltelijke of totale deficiëntie heeft van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).

DPD-deficiëntie: DPD-deficiëntie is een genetische aandoening die meestal niet wordt geassocieerd met gezondheidsproblemen behalve als u bepaalde medicijnen gebruikt. Wanneer u DPD-deficiëntie heeft en Teysuno gebruikt, heeft u een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen (die in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' staan). Het wordt aanbevolen om u voor het begin van de behandeling te laten testen op DPD-deficiëntie. Als u geen activiteit van het enzym heeft, mag u Teysuno niet gebruiken. Als u een verlaagde enzymactiviteit (gedeeltelijke deficiëntie) heeft, kan uw arts een verlaagde dosis voorschrijven. Als u negatieve testresultaten voor DPD-deficiëntie heeft, kunnen nog steeds ernstige en levensbedreigende bijwerkingen optreden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Teysuno wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Teysuno nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

U mag brivudine (een anti-viraal geneesmiddel voor de behandeling van gordelroos of waterpokken) niet gelijktijdig met Teysuno gebruiken (inclusief de rustperiode waarin geen Teysuno capsules worden ingenomen).
Als u brivudine heeft genomen, moet u ten minste 4 weken wachten na het stoppen met brivudine voordat u kunt beginnen met het innemen van Teysuno. Zie ook de rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?".

Ook moet u met name voorzichtig zijn als u een van de volgende middelen gebruikt:

- andere geneesmiddelen op basis van fluoropyrimidine, zoals het antischimmelmiddel flucytosine. Teysuno kan niet worden vervangen door andere orale geneesmiddelen op basis van fluoropyrimidine
- remmers van het enzym CYP2A6, dat Teysuno activeert, zoals tranylcypromine en methoxsalen
- foliumzuur (vaak toegepast bij chemotherapie met methotrexaat)
- bloedverdunners: van cumarine afgeleide antistollingsmiddelen, zoals warfarine
- geneesmiddelen voor de behandeling van toevallen of tremors zoals fenytoïne
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol

Waarop moet u letten met eten en drinken?
Teysuno dient ten minste 1 uur vóór of 1 uur na een maaltijd te worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding
Voordat u met de behandeling begint, moet u uw arts of apotheker vertellen als u zwanger bent, als u denkt zwanger te zijn of als u van plan bent zwanger te worden. U mag geen Teysuno gebruiken als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn.
Mannen moeten tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling met Teysuno anticonceptie gebruiken.
Vrouwen moeten tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling met Teysuno anticonceptie gebruiken.

Als u in deze periode zwanger wordt, moet u dit uw arts vertellen.
U mag geen borstvoeding geven als u Teysuno gebruikt.
Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wees voorzichtig tijdens het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, omdat u door Teysuno vermoeid en misselijk kunt worden en last kunt krijgen van wazig zien. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.

Teysuno bevat
Lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts zal u vertellen welke dosis u moet innemen, wanneer u het middel moet innemen en hoe lang u het middel moet gebruiken. Uw dosis Teysuno wordt door uw arts vastgesteld aan de hand van uw lengte en gewicht. Uw arts kan de dosis verlagen als u bijwerkingen krijgt die te ernstig zijn.

Teysuno-capsules moeten ten minste 1 uur vóór of 1 uur na de maaltijd met water worden ingenomen. Teysuno moet tweemaal daags worden ingenomen ('s ochtends en 's avonds).

Bij maagkanker:
Teysuno-capsules worden meestal 21 dagen ingenomen, waarna een rustperiode van 7 dagen volgt (wanneer geen capsules worden ingenomen). Deze periode van 28 dagen is één behandelingscyclus. De cycli worden herhaald.

Teysuno wordt gegeven met een ander geneesmiddel tegen kanker, cisplatine genaamd. Cisplatine wordt na 6 behandelingscycli gestopt. Teysuno kan na het stoppen van cisplatine worden voortgezet.

Bij uitgezaaide kanker van de dikke darm of endeldarm:
Teysuno-capsules worden meestal 14 dagen ingenomen, waarna een rustperiode van 7 dagen volgt (wanneer geen capsules worden ingenomen). Deze periode van 21 dagen is één behandelingscyclus. De cycli worden herhaald.

Teysuno kan gegeven worden met andere geneesmiddelen tegen kanker (cisplatine, oxaliplatine, irinotecan of bevacizumab). Dit hangt af van de behandeling die u ondergaat.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Als u meer capsules heeft ingenomen dan zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Neem de vergeten dosis helemaal niet in en neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga in plaats daarvan door met uw normale schema en raadpleeg uw arts.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Er zijn geen bijwerkingen die worden veroorzaakt door het stoppen van de behandeling met Teysuno. Als u bloedverdunners of middelen tegen epilepsie gebruikt, kan het stoppen met Teysuno betekenen dat uw arts de dosis van uw medicatie moet aanpassen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige symptomen zijn gemakkelijk herkenbaar voor de patiënt zelf als bijwerking, maar voor het herkennen van andere symptomen is een bloedonderzoek vereist. Uw arts zal dit met u bespreken en u de mogelijke risico's en voordelen van de behandeling uitleggen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

- **Diarree, misselijkheid, braken, verstopping (obstipatie)**
  - als u vaker dan 4 maal per dag, of 's nachts diarree heeft, of als u een pijnlijke mond heeft en diarree, **stop dan met het innemen van Teysuno en neem onmiddellijk contact op met uw arts**.
  - Als u last heeft van diarree, vermijd dan vezelrijk, vet en gekruid voedsel.
  - Neem veel vloeistoffen in tussen de maaltijden om het verloren vocht aan te vullen en uitdroging, laag bloedvolume en onevenwichtigheid van zouten en chemische stoffen in het bloed te voorkomen.
  - Als u misselijk bent en een dosis medicatie uitbraakt, vertel dit dan zeker aan uw arts. Vervang de uitgebraakte dosis niet.
  - Als u meer dan tweemaal braakt in 24 uur, **stop dan met het innemen van Teysuno en neem onmiddellijk contact op met uw arts**.
  - Om misselijkheid en braken te verlichten:
    - Ga liggen of adem diep in en uit als u zich misselijk voelt
    - Vermijd strakke kleding
- **Lage aantallen rode bloedcellen** die leiden tot bloedarmoede
  - U kunt verschijnselen zoals koude handen en voeten krijgen, bleek zien, zich licht in het hoofd voelen, vermoeidheid en kortademigheid ervaren.
  - Als u een van bovenstaande symptomen heeft, werk dan niet te hard en zorg dat u voldoende slaap en rust krijgt.
- **Lage aantallen witte bloedcellen** die leiden tot een verhoogd risico op ernstige plaatselijke infecties (bijv. in de mond, longen of urinewegen) of tot bloedinfecties
  - U kunt symptomen ervaren als koorts, rillingen, hoesten, pijnlijke keel.
  - als u 38,5 °C koorts of hoger heeft, **stop dan met het innemen van Teysuno en neem onmiddellijk contact op met uw arts**.
  - Ter voorkoming van infecties kunt u het beste drukke plaatsen vermijden, bij thuiskomst gorgelen en uw handen vóór de maaltijd en na toiletbezoek wassen.
- **Lage aantallen bloedplaatjes** die leiden tot een verhoogde kans op bloedingen
  - Als u bloedingen van de huid, mond (door het tandenpoetsen), neus, luchtwegen, maag, darmen enz. heeft**, stop dan met het innemen van Teysuno en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
  - Om bloedingen te voorkomen, moet u niet te hard werken of te intensief sporten om letsel en blauwe plekken te voorkomen. Draag losse kleding om de huid te beschermen. Poets uw tanden en snuit uw neus voorzichtig.
- **Verlies van eetlust (anorexie)** kan leiden tot gewichtsverlies en uitdroging
  - U kunt uitgedroogd raken als u niet voldoende eet en/of niet voldoende water drinkt.
  - Als u uitgedroogd raakt, kunt u verschijnselen van droge mond, zwakte, droge huid, duizeligheid en krampen krijgen.
  - Probeer vaak kleine maaltijden te nemen. Vermijd vet en sterk ruikend voedsel. Ga door met zoveel eten als u kunt, zelfs als u geen honger heeft, om een goede voedingstoestand te behouden.
  - Als u vermoeid bent, koorts heeft en gebrek aan eetlust, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Zenuwaandoening:** u kunt een doof gevoel, tintelen, pijn, vreemd gevoel, zwakke spieren, trillen of bewegingsproblemen ervaren.
- **Zwakte en vermoeidheid**, dit kunnen bijwerkingen zijn van andere medicijnen.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 tot 10 op de 100 personen):

- **Zenuw:** hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, smaakveranderingen
- **Oog:** oogproblemen, ongemak door meer of minder tranenvloed, problemen met zien, ernstige aandoening met blaarvorming van de ogen, waarbij de 'oppervlaktehuid' van het oog door slijtage verdwijnt (cornea-erosie).
- **Oor**: gehoorproblemen
- **Bloedvaten:** hoge of lage bloeddruk, bloedpropjes in het been en de long
- **Longen en neusdoorgang:** kortademigheid, hoesten
- **Ingewanden en mond**: droge mond, zweren in de mond, keel en slokdarm, de hik, buikpijn, indigestie, maag- of darmontsteking, perforatie van de maag, dunne darm en dikke darm.
- **Lever:** gele ogen en huid, veranderingen in uitslagen van bloedonderzoeken die aantonen hoe de lever werkt
- **Huid:** haaruitval, jeuk, uitslag (of dermatitis, huidreactie), droge huid, hand- en voetreactie (pijn, zwelling en roodheid van handen en/of voeten), pigmentvlekken
- **Nier:** verlaagd urinevolume, veranderingen in de uitslagen van bloedonderzoeken naar de nierfunctie, nierfunctiestoornis en nierfalen
- **Overig**: koude rillingen, gewichtsafname, zwelling in specifieke gebieden en spier/botpijn

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 tot 10 op de 1.000 personen):

- **Geestelijk:** zien en horen van dingen die er niet zijn, persoonlijkheidsverandering, niet stil kunnen zitten, verwardheid, nervositeit, depressie, seksueel niet goed functioneren
- **Zenuw:** stemafwijkingen, niet kunnen spreken en woorden niet kunnen begrijpen, geheugenproblemen, onzekere gang, evenwichtsproblemen, eenzijdige lichaamszwakte, slaperigheid, zenuwontsteking, veranderde reukzin, niet goed functioneren van de hersenen, flauwvallen, bewustzijnsverlies, beroerte, toevallen,
- **Oog**: jeukende en rode ogen, allergische reactie in de ogen, hangend bovenste ooglid
- **Oor**: draaierigheid, dichtzittend oor, zeurende oorpijn
- **Hart**: onregelmatige of snelle hartslag, pijn op de borst, ophoping van overmatig vocht rond het hart, hartaanval, hartfalen
- **Bloedvaten**: ontsteking van een ader, opvliegers
- **Longen en neusdoorgang:** loopneus, stemafwijking, neusverstopping, rode keel (faryngeaal erytheem), hooikoorts
- **Ingewanden en mond**: brandend maagzuur (gastro-oesofageale reflux), verhoogde speekselafscheiding, overmatig oprispen en boeren, lipontsteking, maag-darmafwijkingen, pijn in mond, ongewone samentrekkingen van de spieren van de slokdarm, blokkade in de maag en darm, maagzweer, woekerend bindweefsel achter het buikvlies (retroperitoneale fibrose), krakende en gemakkelijk barstende tanden en kiezen, moeite met slikken, afwijking van de speekselklier, aambeien
- **Huid**: verlies van huidkleur, vervellen, overmatige lichaamsbeharing, krimpen van de nagels, overmatig transpireren
- **Algemeen**: algemene achteruitgang van de conditie, gewichtstoename, roodheid en zwelling op de injectieplaats, kankergerelateerde pijn en bloeding, multiorgaanfalen
- **Veranderingen in uitslagen van bloedonderzoeken**: hoge waarden voor bloedsuiker, hoge waarden voor bloedlipiden, verandering van bloedstollingstijd, hoge aantallen bloedcellen, lage of hoge eiwitgehaltes
- **Overig**: vaak plassen, bloed in urine, nekpijn, rugpijn, pijn in de borst, strakke spieren of spierkramp, zwelling van gewrichten, zeurende pijn in de ledematen, spierzwakte, gewrichtsontsteking en gewrichtspijn

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 tot 10 op de 10.000 personen) en zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 personen):

- acuut leverfalen
- infectie van de alvleesklier
- spierafbraak

- verlies van reukvermogen
- zonneallergie
- bloedpropjes en bloedingen, verspreid over een groot deel van het lichaam
- ziekte die de witte stof in de hersenen aantast
- ernstige ziekte met blaarvorming van de huid, mond en geslachtsorganen
- opnieuw optreden van hepatitis B-virusinfectie (reactivatie) als u ooit hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Krijgt u veel last van een bijwerking, stop dan met het gebruik van Teysuno en vertel dit onmiddellijk aan uw arts.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenste doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn tegafur, gimeracil en oteracil.

  Elke harde capsule bevat 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil en 11,8 mg oteracil (als monokalium).

- De andere stoffen in dit middel zijn:

  Inhoud capsule: lactose-monohydraat, magnesiumstearaat
  Omhulsel capsule: gelatine, rood ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171), natriumlaurylsulfaat, talk
  Inkt: rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), Indigokarmijn (E132), carnaubawas, gebleekte schellak, glycerylmono-oleaat

Hoe ziet Teysuno eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De capsule heeft een opaak-witte body en opaak-bruine dop waarin in grijs "TC448" is gedrukt en wordt geleverd in blisterverpakkingen van elk 14 capsules.

Elke verpakking bevat 42 capsules, 84 capsules of 126 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Nederland

Fabrikant
Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Nederland

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg harde capsules
tegafur/gimeracil/oteracil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Teysuno en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Teysuno en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Teysuno bevat de werkzame stoffen tegafur, gimeracil en oteracil.

Teysuno behoort tot de klasse geneesmiddelen van de fluoropyrimidines, ook wel 'antineoplastische middelen' genoemd, die de groei van kankercellen stoppen.

Teysuno wordt voorgeschreven door de arts voor
- de behandeling van volwassenen met gevorderde (maag)kanker, samen met cisplatine, een ander middel tegen kanker;
- de behandeling van uitgezaaide (gemetastaseerde) kanker van de dikke darm en de endeldarm, waarbij het niet mogelijk is om door te gaan met een ander fluoropyrimidine (een middel tegen kanker uit dezelfde klasse als Teysuno) door bijwerkingen aan de huid van de handen en voeten (hand-voetsyndroom) of aan het hart. Bij deze patiënten wordt Teysuno alleen of in combinatie met andere middelen tegen kanker gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u gebruikt andere geneesmiddelen tegen kanker van de klasse fluoropyrimidines, zoals fluoruracil en capecitabine, of u heeft ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidines gehad
- u weet dat u geen activiteit van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (totale DPD-deficiëntie) heeft
- u bent zwanger of u geeft borstvoeding
- u heeft ernstige bloedafwijkingen
- u heeft nierproblemen waarvoor dialyse noodzakelijk is
- u wordt momenteel behandeld of u bent in de afgelopen 4 weken behandeld met brivudine als onderdeel van de behandeling van herpes zoster-infectie (waterpokken of gordelroos)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als u:

- aandoeningen van het bloed heeft;
- een nieraandoening heeft;
- maag- en/of darmproblemen heeft, zoals pijn, diarree, braken en uitdroging (dehydratie);
- oogafwijkingen heeft, zoals droge ogen of verhoogde traanafscheiding;
- een bestaande of eerdere infectie van de lever met het hepatitis B-virus heeft, omdat uw arts u mogelijk extra wil controleren;
- weet dat u een gedeeltelijke deficiëntie (gebrek) heeft van de activiteit van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD);
- een familielid heeft dat een gedeeltelijke of totale deficiëntie heeft van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).

DPD-deficiëntie: DPD-deficiëntie is een genetische aandoening die meestal niet wordt geassocieerd met gezondheidsproblemen behalve als u bepaalde medicijnen gebruikt. Wanneer u DPD-deficiëntie heeft en Teysuno gebruikt, heeft u een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen (die in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' staan). Het wordt aanbevolen om u voor het begin van de behandeling te laten testen op DPD-deficiëntie. Als u geen activiteit van het enzym heeft, mag u Teysuno niet gebruiken. Als u een verlaagde enzymactiviteit (gedeeltelijke deficiëntie) heeft, kan uw arts een verlaagde dosis voorschrijven. Als u negatieve testresultaten voor DPD-deficiëntie heeft, kunnen nog steeds ernstige en levensbedreigende bijwerkingen optreden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Teysuno wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Teysuno nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

U mag brivudine (een anti-viraal geneesmiddel voor de behandeling van gordelroos of waterpokken) niet gelijktijdig met Teysuno gebruiken (inclusief de rustperiode waarin geen Teysuno capsules worden ingenomen).
Als u brivudine heeft genomen, moet u ten minste 4 weken wachten na het stoppen met brivudine voordat u kunt beginnen met het innemen van Teysuno. Zie ook de rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?".

Ook moet u met name voorzichtig zijn als u een van de volgende middelen gebruikt:

- andere geneesmiddelen op basis van fluoropyrimidine, zoals het antischimmelmiddel flucytosine. Teysuno kan niet worden vervangen door andere orale geneesmiddelen op basis van fluoropyrimidine
- remmers van het enzym CYP2A6, dat Teysuno activeert, zoals tranylcypromine en methoxsalen
- foliumzuur (vaak toegepast bij chemotherapie met methotrexaat)
- bloedverdunners: van cumarine afgeleide antistollingsmiddelen, zoals warfarine
- geneesmiddelen voor de behandeling van toevallen of tremors zoals fenytoïne
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol

Waarop moet u letten met eten en drinken?
Teysuno dient ten minste 1 uur vóór of 1 uur na een maaltijd te worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding
Voordat u met de behandeling begint, moet u uw arts of apotheker vertellen als u zwanger bent, als u denkt zwanger te zijn of als u van plan bent zwanger te worden. U mag geen Teysuno gebruiken als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn.
Mannen moeten tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling met Teysuno anticonceptie gebruiken.
Vrouwen moeten tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling met Teysuno anticonceptie

gebruiken.
Als u in deze periode zwanger wordt, moet u dit uw arts vertellen.
U mag geen borstvoeding geven als u Teysuno gebruikt.
Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Wees voorzichtig tijdens het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, omdat u door Teysuno vermoeid en misselijk kunt worden en last kunt krijgen van wazig zien. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.

Teysuno bevat
Lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts zal u vertellen welke dosis u moet innemen, wanneer u het middel moet innemen en hoe lang u het middel moet gebruiken. Uw dosis Teysuno wordt door uw arts vastgesteld aan de hand van uw lengte en gewicht. Uw arts kan de dosis verlagen als u bijwerkingen krijgt die te ernstig zijn.

Teysuno-capsules moeten ten minste 1 uur vóór of 1 uur na de maaltijd met water worden ingenomen. Teysuno moet tweemaal daags worden ingenomen ('s ochtends en 's avonds).

Bij maagkanker:
Teysuno-capsules worden meestal 21 dagen ingenomen, waarna een rustperiode van 7 dagen volgt (wanneer geen capsules worden ingenomen). Deze periode van 28 dagen is één behandelingscyclus. De cycli worden herhaald.

Teysuno wordt gegeven met een ander geneesmiddel tegen kanker, cisplatine genaamd. Cisplatine wordt na 6 behandelingscycli gestopt. Teysuno kan na het stoppen van cisplatine worden voortgezet.

Bij uitgezaaide kanker van de dikke darm of endeldarm:
Teysuno-capsules worden meestal 14 dagen ingenomen, waarna een rustperiode van 7 dagen volgt (wanneer geen capsules worden ingenomen). Deze periode van 21 dagen is één behandelingscyclus. De cycli worden herhaald.

Teysuno kan gegeven worden met andere geneesmiddelen tegen kanker (cisplatine, oxaliplatine, irinotecan of bevacizumab). Dit hangt af van de behandeling die u ondergaat.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Als u meer capsules heeft ingenomen dan zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Neem de vergeten dosis helemaal niet in en neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga in plaats daarvan door met uw normale schema en raadpleeg uw arts.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Er zijn geen bijwerkingen die worden veroorzaakt door het stoppen van de behandeling met Teysuno. Als u bloedverdunners of middelen tegen epilepsie gebruikt, kan het stoppen met Teysuno betekenen dat uw arts de dosis van uw medicatie moet aanpassen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige symptomen zijn gemakkelijk herkenbaar voor de patiënt zelf als bijwerking, maar voor het herkennen van andere symptomen is een bloedonderzoek vereist. Uw arts zal dit met u bespreken en u de mogelijke risico's en voordelen van de behandeling uitleggen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

- **Diarree, misselijkheid, braken, verstopping (obstipatie)**
  - als u vaker dan 4 maal per dag, of 's nachts diarree heeft, of als u een pijnlijke mond heeft en diarree, **stop dan met het innemen van Teysuno en neem onmiddellijk contact op met uw arts**.
  - Als u last heeft van diarree, vermijd dan vezelrijk, vet en gekruid voedsel.
  - Neem veel vloeistoffen in tussen de maaltijden om het verloren vocht aan te vullen en uitdroging, laag bloedvolume en onevenwichtigheid van zouten en chemische stoffen in het bloed te voorkomen.
  - Als u misselijk bent en een dosis medicatie uitbraakt, vertel dit dan zeker aan uw arts. Vervang de uitgebraakte dosis niet.
  - Als u meer dan tweemaal braakt in 24 uur, **stop dan met het innemen van Teysuno en neem onmiddellijk contact op met uw arts**.
  - Om misselijkheid en braken te verlichten:
    - Ga liggen of adem diep in en uit als u zich misselijk voelt
    - Vermijd strakke kleding
- **Lage aantallen rode bloedcellen** die leiden tot bloedarmoede
  - U kunt verschijnselen zoals koude handen en voeten krijgen, bleek zien, zich licht in het hoofd voelen, vermoeidheid en kortademigheid ervaren.
  - Als u een van bovenstaande symptomen heeft, werk dan niet te hard en zorg dat u voldoende slaap en rust krijgt.
- **Lage aantallen witte bloedcellen** die leiden tot een verhoogd risico op ernstige plaatselijke infecties (bijv. in de mond, longen of urinewegen) of tot bloedinfecties
  - U kunt symptomen ervaren als koorts, rillingen, hoesten, pijnlijke keel.
  - als u 38,5 °C koorts of hoger heeft, **stop dan met het innemen van Teysuno en neem onmiddellijk contact op met uw arts**.
  - Ter voorkoming van infecties kunt u het beste drukke plaatsen vermijden, bij thuiskomst gorgelen en uw handen vóór de maaltijd en na toiletbezoek wassen.
- **Lage aantallen bloedplaatjes** die leiden tot een verhoogde kans op bloedingen
  - Als u bloedingen van de huid, mond (door het tandenpoetsen), neus, luchtwegen, maag, darmen enz. heeft**, stop dan met het innemen van Teysuno en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
  - Om bloedingen te voorkomen, moet u niet te hard werken of te intensief sporten om letsel en blauwe plekken te voorkomen. Draag losse kleding om de huid te beschermen. Poets uw tanden en snuit uw neus voorzichtig.
- **Verlies van eetlust (anorexie)** kan leiden tot gewichtsverlies en uitdroging
  - U kunt uitgedroogd raken als u niet voldoende eet en/of niet voldoende water drinkt.
  - Als u uitgedroogd raakt, kunt u verschijnselen van droge mond, zwakte, droge huid, duizeligheid en krampen krijgen.
  - Probeer vaak kleine maaltijden te nemen. Vermijd vet en sterk ruikend voedsel. Ga door met zoveel eten als u kunt, zelfs als u geen honger heeft, om een goede voedingstoestand te behouden.
  - Als u vermoeid bent, koorts heeft en gebrek aan eetlust, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Zenuwaandoening:** u kunt een doof gevoel, tintelen, pijn, vreemd gevoel, zwakke spieren, trillen of bewegingsproblemen ervaren.
- **Zwakte en vermoeidheid**, dit kunnen bijwerkingen zijn van andere medicijnen.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 tot 10 op de 100 personen):

- **Zenuw:** hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, smaakveranderingen
- **Oog:** oogproblemen, ongemak door meer of minder tranenvloed, problemen met zien, ernstige aandoening met blaarvorming van de ogen, waarbij de 'oppervlaktehuid' van het oog door slijtage verdwijnt (cornea-erosie).
- **Oor**: gehoorproblemen
- **Bloedvaten:** hoge of lage bloeddruk, bloedpropjes in het been en de long
- **Longen en neusdoorgang:** kortademigheid, hoesten
- **Ingewanden en mond**: droge mond, zweren in de mond, keel en slokdarm, de hik, buikpijn, indigestie, maag- of darmontsteking, perforatie van de maag, dunne darm en dikke darm.
- **Lever:** gele ogen en huid, veranderingen in uitslagen van bloedonderzoeken die aantonen hoe de lever werkt
- **Huid:** haaruitval, jeuk, uitslag (of dermatitis, huidreactie), droge huid, hand- en voetreactie (pijn, zwelling en roodheid van handen en/of voeten), pigmentvlekken
- **Nier:** verlaagd urinevolume, veranderingen in de uitslagen van bloedonderzoeken naar de nierfunctie, nierfunctiestoornis en nierfalen
- **Overig**: koude rillingen, gewichtsafname, zwelling in specifieke gebieden en spier/botpijn

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 tot 10 op de 1.000 personen):

- **Geestelijk:** zien en horen van dingen die er niet zijn, persoonlijkheidsverandering, niet stil kunnen zitten, verwardheid, nervositeit, depressie, seksueel niet goed functioneren
- **Zenuw:** stemafwijkingen, niet kunnen spreken en woorden niet kunnen begrijpen, geheugenproblemen, onzekere gang, evenwichtsproblemen, eenzijdige lichaamszwakte, slaperigheid, zenuwontsteking, veranderde reukzin, niet goed functioneren van de hersenen, flauwvallen, bewustzijnsverlies, beroerte, toevallen,
- **Oog**: jeukende en rode ogen, allergische reactie in de ogen, hangend bovenste ooglid
- **Oor**: draaierigheid, dichtzittend oor, zeurende oorpijn
- **Hart**: onregelmatige of snelle hartslag, pijn op de borst, ophoping van overmatig vocht rond het hart, hartaanval, hartfalen
- **Bloedvaten**: ontsteking van een ader, opvliegers
- **Longen en neusdoorgang:** loopneus, stemafwijking, neusverstopping, rode keel (faryngeaal erytheem), hooikoorts
- **Ingewanden en mond**: brandend maagzuur (gastro-oesofageale reflux), verhoogde speekselafscheiding, overmatig oprispen en boeren, lipontsteking, maag-darmafwijkingen, pijn in mond, ongewone samentrekkingen van de spieren van de slokdarm, blokkade in de maag en darm, maagzweer, woekerend bindweefsel achter het buikvlies (retroperitoneale fibrose), krakende en gemakkelijk barstende tanden en kiezen, moeite met slikken, afwijking van de speekselklier, aambeien
- **Huid**: verlies van huidkleur, vervellen, overmatige lichaamsbeharing, krimpen van de nagels, overmatig transpireren
- **Algemeen**: algemene achteruitgang van de conditie, gewichtstoename, roodheid en zwelling op de injectieplaats, kankergerelateerde pijn en bloeding, multiorgaanfalen
- **Veranderingen in uitslagen van bloedonderzoeken**: hoge waarden voor bloedsuiker, hoge waarden voor bloedlipiden, verandering van bloedstollingstijd, hoge aantallen bloedcellen, lage of hoge eiwitgehaltes
- **Overig**: vaak plassen, bloed in urine, nekpijn, rugpijn, pijn in de borst, strakke spieren of spierkramp, zwelling van gewrichten, zeurende pijn in de ledematen, spierzwakte, gewrichtsontsteking en gewrichtspijn

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 tot 10 op de 10.000 personen) en zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 personen):

- acuut leverfalen
- infectie van de alvleesklier
- spierafbraak

- verlies van reukvermogen
- zonneallergie
- bloedpropjes en bloedingen, verspreid over een groot deel van het lichaam
- ziekte die de witte stof in de hersenen aantast
- ernstige ziekte met blaarvorming van de huid, mond en geslachtsorganen
- opnieuw optreden van hepatitis B-virusinfectie (reactivatie) als u ooit hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Krijgt u veel last van een bijwerking, stop dan met het gebruik van Teysuno en vertel dit onmiddellijk aan uw arts.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenste doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn tegafur, gimeracil en oteracil.

  Elke harde capsule bevat 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil en 15,8 mg oteracil (als monokalium).

- De andere stoffen in dit middel zijn:

  Inhoud capsule: lactose-monohydraat, magnesiumstearaat
  Omhulsel capsule: gelatine, titaniumdioxide (E171), natriumlaurylsulfaat, talk
  Inkt: rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), Indigokarmijn (E132), carnaubawas, gebleekte schellak, glycerylmono-oleaat

Hoe ziet Teysuno eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De capsule heeft een opaak-witte body en een witte dop waarin in grijs "TC442" is gedrukt en wordt geleverd in blisterverpakkingen van elk 14 capsules.

Elke verpakking bevat 42 capsules of 84 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Nederland

Fabrikant
Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Nederland

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France

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

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

Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.