

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține tegafur 15 mg, gimeracil 4,35 mg și oteracil 11,8 mg (sub formă de monopotasiu).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 70,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsula are un corp opac alb și un capac opac maro, inscripționat cu textul „TC448” cu cerneală de culoare gri.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Teysuno este indicat la adulți:

- pentru tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat, fiind administrat în asociere cu cisplatină (vezi pct. 5.1).
- ca monoterapie sau în asociere cu oxaliplatină și irinotecan, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm colorectal metastazat, în cazul cărora nu este posibilă continuarea tratamentului cu o altă fluoropirimidină, din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară sau toxicității cardiovasculare care s-a dezvoltat în contextul adjuvant sau indus de metastaze.

4.2 Doze și mod de administrare

Teysuno trebuie prescris numai de către un medic specialist, cu experiență în tratamentul cu medicamente antineoplazice al pacienților care suferă de cancer.

Pacienților trebuie să li se prescrie medicamente antiemetice și antidiareice în ambulator.

Dacă greutatea corporală a unui pacient crește sau scade cu $\geq 10\%$ față de valoarea folosită la calculul precedent al SC, iar modificarea este, în mod clar, independentă de retenția de lichide, SC a pacientului trebuie recalculată, iar doza de Teysuno trebuie ajustată corespunzător.

Doze

Neoplasm gastric în stadiu avansat, administrat în asociere cu cisplatină

Doza standard recomandată de Teysuno, în condițiile administrării în asociere cu cisplatină, este de 25 mg/m² (exprimată prin conținutul de tegafur) de două ori pe zi, dimineața și seara, timp de 21 de zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile (1 ciclu de tratament). Acest ciclu de tratament se repetă la interval de 4 săptămâni.

Dozele standard și dozele reduse de Teysuno și cisplatină, precum și modul de calcul, în funcție de suprafața corporală (SC), a dozelor de Teysuno administrate în asociere cu cisplatină, sunt prezentate

în Tabelul 1, respectiv Tabelul 2.

Pentru acest regim de tratament, doza recomandată de cisplatină este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă, administrată la interval de 4 săptămâni. Administrarea cisplatinei trebuie oprită după 6 cicluri, fără întreruperea administrării Teysuno. Dacă administrarea cisplatinei este oprită înainte de 6 cicluri, poate fi reluat tratamentul cu Teysuno în monoterapie atunci când sunt întrunite criteriile de reluare a tratamentului.

Pacienții tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină trebuie monitorizați atent și trebuie să li se efectueze frecvent determinări de laborator, incluzând teste hematologice, cele care privesc funcția hepatică, funcția renală și electroliții serici. Dacă se observă progresia bolii sau toxicitate intolerabilă, tratamentul trebuie oprit.

Citiți rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru cisplatină referitor la hiperhidratarea anterioară tratamentului.

Dozele de Teysuno în tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat

Tabelul 1: Doza standard și reducerile de doză permise pentru Teysuno și/sau cisplatină în tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat

Medicament	Doza standard (mg/m ²)		Reducerea de doză 1 (mg/m ²)		Reducerea de doză 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
și/sau					
Cisplatină	75	→	60	→	45

^a Exprimată prin conținutul de tegafur.

Calcularea dozelor de Teysuno în tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat

Tabelul 2: Calcularea dozei standard și a dozei reduse în tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat în funcție de suprafața corporală (m²)

Doza de Teysuno	Fiecare doză în mg (fiecare administrare) ^a	Doza zilnică totală în mg ^a	Numărul de capsule pentru fiecare doză (2 doze/zi)	
Doza standard ^a : 25 mg/m ²			capsulă de 15 mg ^a (maro/alb)	capsulă de 20 mg ^a (alb)
SC ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
SC = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
SC = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
SC = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
SC = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
SC = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
SC ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Prima reducere de doză^a: la 20 mg/m²				
SC ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
SC = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
SC = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
SC = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
SC ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
A doua reducere de doză^a: la 15 mg/m²				
SC ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
SC = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
SC = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1
SC ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
Valoarea SC calculată cu două zecimale.				
^a Exprimată prin conținutul de tegafur.				

În tratamentul neoplasmului colorectal metastazat: ca monoterapie sau în asociere cu oxaliplatină și irinotecan, cu sau fără bevacizumab, pentru pacienții în cazul cărora nu este posibilă continuarea tratamentului cu o altă fluoropirimidină, din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară (EPP) sau toxicității cardiovasculare.

Doza propusă în NCRM pentru monoterapie este de 30 mg/m² de două ori pe zi, în zilele 1-14 cu o pauză de o săptămână (± bevacizumab 7,5 mg/kg în ziua 1). Pentru terapia în asociere (cu oxaliplatină sau irinotecan), se recomandă o doză de 25 mg/m² de două ori pe zi, în zilele 1-14, urmată de o pauză de o săptămână.

Dozele de Teysuno în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat

Tabelul 3a: Doza standard și reducerile de doză permise pentru monoterapia cu Teysuno în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat

Medicament	Doza standard (mg/m ²)		Reducerea de doză 1 (mg/m ²)		Reducerea de doză 2 (mg/m ²)
Teysono	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a

^a Exprimată prin conținutul de tegafur.

Tabelul 3b: Doza standard și reducerile de doză permise pentru terapia în asociere cu Teysuno în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat

Medicament	Doza standard (mg/m ²)		Reducerea de doză 1 (mg/m ²)
Teysono	25 ^a	→	20 ^{a,e}
și/sau			
Oxaliplatină ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Irinotecan ^{c,d}	150-225 ^f	→	g

^a Exprimată prin conținutul de tegafur.
^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Oncology*. 2011;81(2):65-72.
^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. *Acta Oncol*. 2016;55(7):881-885.
^d Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a 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 În timp ce nu se cunoaște cea mai bună doză de irinotecan și acesta este utilizat în asociere cu Teysuno în intervale de doze cuprinse între 150-225 mg/m², cea mai relevantă experiență provine din utilizarea dozei de irinotecan de 180-200 mg/m²
^g Nu se poate face nicio recomandare iar reducerea dozei va depinde de doza inițială

Calcularea dozelor de Teysuno în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat

Tabelul 4: Calcularea dozei standard și a dozei reduse în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat în funcție de suprafața corporală (m²)

Doza de Teysuno	Fiecare doză în mg (fiecare administrare) ^a	Doza zilnică totală în mg ^a	Numărul de capsule pentru fiecare doză (2 doze/zi)	
Doza standard ^a : 30 mg/m ²			capsulă de 15 mg ^a (maro/alb)	capsulă de 20 mg ^a (alb)
SC ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
SC = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1

SC = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
SC = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
SC = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1
SC = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
SC ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Prima reducere de doză^a: la 25 mg/m²[#]				
SC ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
SC = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
SC = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
SC = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
SC = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
SC = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
SC ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
A doua reducere de doză^a: la 20 mg/m²				
SC ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
SC = 1,88 - 2,12 m ²	40	80	0	2
SC = 1,63 - 1,87 m ²	35	70	1	1
SC = 1,30 - 1,62 m ²	30	60	2	0
SC ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Valoarea SC calculată cu două zecimale. ^a Exprimată prin conținutul de tegafur. 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 este doza standard în cazul terapiei în asociere cu oxaliplatină sau irinotecan				

Ajustarea în cursul tratamentului

Generalități

Toxicitatea asociată Teysuno trebuie tratată prin administrarea de tratament simptomatic și/sau întreruperea tratamentului sau reducerea dozei. Pacienții care utilizează Teysuno trebuie informați asupra riscurilor și trebuie instruiți să se adreseze imediat medicului curant dacă apare o toxicitate moderată sau severă.

Dozele omise ca urmare a toxicității nu trebuie înlocuite; în plus, dacă un pacient prezintă vărsături după ce ia o doză, această doză nu trebuie înlocuită.

Odată ce doza de Teysuno a fost redusă, aceasta nu trebuie crescută din nou.

Criterii de modificare a dozei de Teysuno

Modificările dozei din motiv de toxicitate trebuie să se facă conform Tabelelor 1, 3, 5, 6 și 7. În caz de toxicitate pot fi aplicate maximum două reduceri consecutive ale dozei pentru fiecare medicament, după cum este descris în Tabelul 1 pentru tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat și tabelul 3 pentru tratamentul neoplasmului colorectal metastazat. Fiecare reducere de doză determină o micșorare a dozei cu aproximativ 20-25%.

În cazul neoplasmului gastric în stadiu avansat, pentru detalii referitoare la numărul de capsule de Teysuno care trebuie administrate la fiecare nivel de dozare citiți Tabelul 2.

În cazul neoplasmului colorectal metastazat pentru detalii referitoare la numărul de capsule de Teysuno care trebuie administrate la fiecare nivel de dozare citiți Tabelul 4. Pentru criteriile minime de reluare a tratamentului cu Teysuno, citiți Tabelul 8.

Modificările dozei de Teysuno din motiv de toxicitate, în cazul administrării în asociere cu cisplatină, se pot face în două moduri.

În cursul unui ciclu de tratament de 4 săptămâni

Teysuno trebuie administrat numai în zilele de la 1 la 21 ale ciclului; adică tratamentul nu trebuie administrat în zilele de la 22 la 28 ale ciclului. Zilele de tratament dintr-un ciclu pierdute din cauza întreruperii administrării medicamentului datorită toxicității nu trebuie înlocuite.

În cursul unui ciclu de tratament, ajustarea dozei trebuie să se facă în mod individual pentru fiecare medicament despre care se consideră că are o relație cauzală cu toxicitatea, dacă este posibilă o asemenea diferențiere. Dacă se consideră că ambele medicamente cauzează toxicitatea sau nu este posibil să se facă distincția între ele, trebuie să se facă reducerea de doză pentru ambele, conform schemei recomandate de reducere a dozei.

La inițierea ciclurilor ulterioare de tratament

Dacă este indicată amânarea tratamentului cu Teysuno sau cu cisplatină, administrarea ambelor medicamente trebuie amânată până când sunt îndeplinite cerințele pentru reluarea tratamentului cu ambele medicamente, cu excepția cazului în care administrarea unuia dintre medicamente a fost oprită definitiv.

Modificările dozei de Teysuno datorită reacțiilor adverse în general, cu excepția toxicităților hematologice și renale

Tabelul 5: Schema de reducere a dozei de Teysuno pentru reacțiile adverse toxice legate de tratament în general, cu excepția toxicităților hematologice și renale

Grade de toxicitate^a	Modificările dozei de Teysuno pe durata unui ciclu de tratament de 21 de zile	Ajustarea dozei de Teysuno pentru următoarea doză / următorul ciclu
Gradul 1		
Orice apariție	Se menține tratamentul cu aceeași doză	Niciuna
Gradul 2^{b,c}		
Orice apariție	Se întrerupe tratamentul până la atingerea gradului 0 sau 1	Niciuna
Gradul 3 sau mai mare^c		
Prima apariție	Se întrerupe tratamentul până la atingerea gradului 0 sau 1	Se reduce doza cu 1 nivel de la nivelul anterior
A doua apariție	Se întrerupe tratamentul până la atingerea gradului 0 sau 1	Se reduce doza cu 1 nivel de la nivelul anterior
A treia apariție	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se întrerupe definitiv tratamentul
^a Conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse (CTCAE) ale Programului de evaluare a tratamentului pentru cancer, Institutul Național pentru Cancer din SUA, versiunea 3.0. ^b Pentru greața și/sau vărsăturile de la gradul 2, tratamentul antiemetic trebuie optimizat înainte de întreruperea tratamentului cu Teysuno. ^c În funcție de decizia medicului curant, pacienții pot continua tratamentul fără reducerea dozei sau întrerupere ca urmare a reacțiilor adverse (indiferent de grad) despre care se consideră că este puțin probabil să devină grave sau cu risc vital (de exemplu alopecie, modificări ale funcției sexuale și xerodermie).		

Modificările de doză datorită toxicității renale

Trebuie determinat clearance-ul creatininei (ClCr) pentru fiecare ciclu înaintea inițierii tratamentului.

Tabelul 6: Modificările de doză pentru Teysuno și cisplatină, în funcție de valorile clearance-ului creatininei, la inițierea unui ciclu de tratament

Clearance-ul creatininei	Modificările dozei de Teysuno la începerea ciclului de tratament	Modificările dozei de cisplatină la începerea ciclului de tratament
≥ 50 ml/min	Nicio modificare de doză	Nicio modificare de doză
între 30 și 49 ml/min	Se inițiază tratamentul cu un nivel redus al dozei	Se inițiază tratamentul cu cisplatină cu o doză redusă cu 50% față de cea din ciclul anterior
< 30 ml/min ^a	Se întrerupe tratamentul până când este întrunit criteriul de reluare a tratamentului (≥ 30 ml/min), apoi se reîncepe tratamentul cu un nivel redus al dozei	Se întrerupe tratamentul cu cisplatină până când este întrunit criteriul de reluare a tratamentului (≥ 30 ml/min), apoi se reîncepe tratamentul cu o doză redusă cu 50% față de cea din ciclul anterior
^a Nu este recomandat tratamentul la pacienții cu ClCr < 30 ml/min decât dacă beneficiile tratamentului cu Teysuno depășesc în mod clar riscurile. Pentru îndrumări, consultați „ <i>Modificările de doză pentru grupe speciale de pacienți / Insuficiență renală</i> ”.		

Modificările de doză datorită toxicității hematologice

Tabelul 7: Indicii de toxicitate hematologică pentru care tratamentul cu Teysuno trebuie întrerupt

Unități	Neutrofile	Trombocite	Hemoglobină	Modificarea dozei de Teysuno
UI	$< 0,5 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Se întrerupe tratamentul până când este întrunit criteriul de reluare a tratamentului (vezi Tabelul 8), apoi se reia administrarea cu un nivel redus al dozei.

Criteriile de reluare a tratamentului cu Teysuno

Tabelul 8: Criteriile minime de reluare a tratamentului cu Teysuno după întreruperea acestuia ca urmare a toxicității

Non-hematologice	Hematologice
Momentul inițial sau gradul 1	Număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
Clearance-ul calculat al creatininei $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobină $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
Cl _{Cr} trebuie calculat la începerea fiecărui ciclu, înainte de începerea tratamentului cu Teysuno în Ziua 1.	
^a Nu este recomandat tratamentul la pacienții cu Cl _{Cr} $< 30 \text{ ml/min}$ decât dacă beneficiile tratamentului cu Teysuno depășesc în mod clar riscurile. Pentru îndrumări, consultați „ <u>Modificările de doză pentru grupe speciale de pacienți / Insuficiență renală</u> ”.	

Modificările de doză pentru grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

- Insuficiență renală ușoară (Cl_{Cr} cuprins între 51 și 80 ml/min)

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei standard la pacienții cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 5.2).

- Insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} cuprins între 30 și 50 ml/min)

Doza standard recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată este de 20 mg/m² de două ori pe zi (exprimată prin conținutul de tegafur) (vezi pct. 4.8 și 5.2).

- Insuficiență renală severă (Cl_{Cr} sub 30 ml/min)

Deși este de așteptat să existe o expunere zilnică aproximativ similară la 5-FU pentru pacienții cu insuficiență renală severă la doza de 20 mg/m² o dată pe zi și pacienții cu funcție renală normală la doza de 30 mg/m² de două ori pe zi (vezi pct. 5.2), nu se recomandă administrarea Teysuno din cauza posibilei incidențe mai mari a reacțiilor adverse hematologice și limfatice, cu excepția situației în care beneficiile depășesc în mod clar riscurile (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Nu sunt disponibile date privind administrarea Teysuno la pacienții cu boală renală în stadiu

terminal, care necesită dializă (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei standard la pacienții cu vârsta ≥ 70 ani (vezi pct. 4.8), în cazul ambelor indicații.

La pacienții vârstnici, mai vulnerabili, în cazul neoplasmului colorectal metastazat și dacă nu este posibilă continuarea tratamentului cu o altă fluoropirimidină din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară sau toxicității cardiovasculare, doza recomandată este de 20 mg/m^2 (exprimată prin conținutul de tegafur) de două ori pe zi, dimineața și seara, timp de 14 zile consecutive, urmată de 7 zile de pauză, în asocieră cu o doză redusă de oxaliplatină (100 mg/m^2 în ziua 1 a unui ciclu de 3 săptămâni).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei standard la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2), în cazul ambelor indicații.

Rasă

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei standard la pacienții de origine asiatică (vezi pct. 5.2), în cazul ambelor indicații.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Teysuno la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, Teysuno nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Capsulele trebuie administrate pe cale orală, cu apă, cu cel puțin 1 oră înainte sau 1 oră după masă (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la oricare dintre substanțele active (tegafur, gimeracil și oteracil) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de reacții severe și neașteptate la tratamentul cu fluoropirimidină.
- Deficit total cunoscut de dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD) (vezi pct.4.4)
- Sarcină și alăptare.
- Supresie medulară severă (leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie severe; vezi pct. 4.2, Tabelul 7).
- Pacienți cu boală renală în stadiu terminal, care necesită dializă.
- Administrarea concomitentă a altor fluoropirimidine cu Teysuno.
- Tratamentul recent sau concomitent asociat cu brivudină (vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru interacțiunea medicament-medicament).
- Contraindicații la cisplatină, oxaliplatină, irinotecan și bevacizumab; citiți RCP corespunzătoare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse toxice care impun limitarea dozei includ diareea și deshidratarea. Majoritatea reacțiilor adverse sunt reversibile și pot fi rezolvate prin tratament simptomatic, întreruperea administrării medicamentului și reducerea de doză.

Supresie medulară

Supresia medulară legată de tratament, incluzând neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie și pancitopenie, au fost raportate la pacienții tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Pacienții care prezintă un număr scăzut de leucocite trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al infecțiilor și riscului de a dezvolta alte complicații ale neutropeniei și trebuie tratați corespunzător (de exemplu cu antibiotice, factor de stimulare a coloniilor de granulocite [G-CSF]). Pacienții care prezintă un număr scăzut de trombocite prezintă risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție. Doza trebuie modificată conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Reactivarea hepatitei B

Administrarea Teysuno la purtătorii de virus hepatitic B, pacienți cu antigen HB_C negativ și anticorpi HB_C pozitivi sau la pacienți cu antigen HB_S negativ și anticorpi HB_S pozitivi, poate avea drept consecință reactivarea hepatitei B.

Înainte de a iniția tratamentul cu Teysuno, pacienții trebuie testați pentru infecție HVB. Medicii specialiști în boli hepatice și în tratamentul hepatitei B trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv la cei cu boala activă) și la pacienții testați pozitiv pentru infecția HVB în timpul tratamentului. Pe toată durata terapiei, purtătorii HVB care necesită tratament cu Teysuno trebuie atent monitorizați pentru semnele și simptomele de infecție HVB activă și este recomandată monitorizarea de urmărire a testelor funcționale hepatice sau a markerilor virali.

Diareea

Pacienții cu diaree trebuie monitorizați atent și trebuie să li se administreze lichide și electroliți dacă se deshidratează. Tratamentul profilactic al diareei trebuie administrat conform indicațiilor. Dacă apare diaree, tratamentul antidiareic standard (de exemplu loperamidă) și administrarea de lichide/electroliți pe cale intravenoasă trebuie inițiate precoce. Dacă simptomele persistă în pofida tratamentului adecvat, tratamentul trebuie întrerupt/doza trebuie ajustată în cazul în care diareea atinge gradul 2 sau mai mare.

Deshidratarea

Deshidratarea și orice tulburare electrolitică asociată trebuie prevenite sau corectate chiar de la instalare. Pacienții care prezintă anorexie, astenie, greață, vărsături, diaree, stomatită și obstrucție gastrointestinală trebuie monitorizați atent din punct de vedere al semnelor de deshidratare. Deshidratarea trebuie tratată în mod agresiv prin rehidratare și alte măsuri adecvate. Dacă se atinge gradul 2 (sau mai mare) de deshidratare, tratamentul trebuie întrerupt imediat și deshidratarea trebuie corectată. Tratamentul nu va fi reluat decât după ce deshidratarea și cauzele subiacente ale acesteia sunt corectate sau controlate în mod corespunzător. În cazul reacțiilor adverse cu evoluție precipitată trebuie aplicate modificări ale dozei, după caz (vezi pct. 4.2).

Toxicitate renală

Tratamentul cu Teysuno în asociere cu cisplatină se poate asocia cu o scădere tranzitorie a ratei de filtrare glomerulară determinată, în principal, de factori prerenali (de exemplu deshidratare, dezechilibru electrolitic etc.). Reacțiile adverse de gradul 3 sau mai mare, cum sunt creșterea creatininemiei, scăderea clearance-ului creatininei, nefropatia toxică și insuficiența renală acută au fost, toate, raportate la pacienții tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină (vezi pct. 4.8). Pentru a

decelarea modificărilor precoce ale funcției renale în cursul tratamentului, parametrii renali trebuie atent monitorizați (de exemplu creatinina serică, Cl_{Cr}). Dacă este observată deteriorarea ratei de filtrare glomerulară, doza de Teysuno și/sau cisplatină trebuie ajustată în mod corespunzător, conform Tabelului 6, și trebuie instituite măsuri de susținere adecvate (vezi pct. 4.2).

Deshidratarea și diareea pot crește riscul de toxicitate renală al cisplatinei. Hiperhidratarea (diureza forțată) trebuie aplicată conform indicațiilor din RCP pentru cisplatină pentru a reduce riscul de toxicitate renală asociată tratamentului cu cisplatină.

Gimeracilul crește expunerea la 5-fluorouracil (5-FU) prin inhibarea DPD, principala enzimă care metabolizează 5-FU. Gimeracilul este eliminat, în principal, prin rinichi (vezi pct. 5.2); de aceea, la pacienții cu insuficiență renală clearance-ul gimeracilului este scăzut iar expunerea la 5-FU este crescută. Se anticipează ca reacțiile adverse toxice legate de tratament să crească pe măsură ce crește expunerea la 5-FU (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală severă

Tratamentul cu Teysuno nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă din cauza posibilei incidențe mai mari a reacțiilor adverse hematologice și limfatice și a posibilei expunerii mai mari și neașteptate la 5-FU, ca urmare a fluctuațiilor funcției renale la acești pacienți, cu excepția situației în care beneficiile depășesc în mod clar riscurile (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Toxicitate oculară

Tulburările oculare legate de tratament care sunt cel mai frecvent întâlnite la pacienții tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină în cadrul studiilor efectuate în Europa/Statele Unite ale Americii (UE/SUA) au fost tulburările lacrimale (8,8%), incluzând creșterea lacrimației, uscăciune oculară și dacriostenoză dobândită (vezi pct. 4.8).

Majoritatea reacțiilor oculare pot fi tratate sau ameliorate prin întreruperea tratamentului și administrarea unui tratament adecvat (instilarea de lacrimi artificiale, antibioterapie sub formă de picături oftalmice, implantarea de tuburi din sticlă sau silicon în punctele lacrimale sau în canaliculele lacrimale și/sau utilizarea de ochelari în locul lentilelor de contact). Trebuie să se facă eforturi pentru a se asigura decelarea precoce a simptomelor oculare, incluzând consult oftalmologic precoce în eventualitatea existenței unor simptome oculare persistente sau care reduc capacitatea vizuală, cum sunt lacrimația sau simptomele corneene.

Pentru tulburările oculare apărute ca urmare a tratamentului cu cisplatină citiți RCP pentru cisplatină.

Anticoagulante de tip derivați de cumarină

În cazul pacienților la care se administrează tratament oral cu anticoagulante de tip derivați de cumarină trebuie să se monitorizeze cu atenție răspunsul anticoagulant (raportul internațional normalizat pentru timpul de protrombină [INR] sau timpul de protrombină [PT]) și doza de anticoagulant trebuie ajustată în mod corespunzător (vezi pct. 4.5). Utilizarea anticoagulantelor de tip derivați de cumarină în studiile clinice a fost asociată cu o valoare crescută a INR și sângerare gastrointestinală, tendință la sângerare, hematurie și anemie la pacienții la care se administrează tratament cu Teysuno.

Brivudina

Brivudina nu se va administra concomitent cu Teysuno. Au fost raportate cazuri letale ca urmare a interacțiunii medicamentoase cu capecitabină. Este necesară o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și începerea terapiei cu Teysuno. Tratamentul cu brivudină poate fi început la 24 ore după ultima doză de Teysuno (vezi pct. 4.3 și 4.5).

În cazul administrării accidentale de brivudină la pacienții cărora li se administrează Teysuno, trebuie luate măsuri eficiente pentru a reduce toxicitatea Teysuno. Este recomandată internarea imediată în spital. Se vor lua toate măsurile pentru a preveni infecțiile sistemice și deshidratarea.

Inductori de DPD

Dacă se administrează un inductor de DPD concomitent cu Teysuno, expunerea la 5-FU ar putea să nu atingă nivelul de eficacitate. Cu toate acestea, deoarece nu se cunosc în prezent inductori de DPD, interacțiunea dintre un inductor de DPD și Teysuno nu poate fi evaluată.

Deficitul de dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD):

Activitatea DPD are efect de limitare a vitezei în cadrul catabolizării 5-fluorouracilului (vezi pct. 5.2). De aceea, pacienții cu deficit de DPD au un risc crescut de toxicitate la fluorpirimidine, incluzând, de exemplu, stomatită, diaree, mucozită, neutropenie și neurotoxicitate.

Toxicitatea în legătură cu deficitul DPD apare de obicei în timpul primului ciclu de tratament sau după creșterea dozei.

Deficitul total de DPD

Deficitul total de DPD este rar (0,01-0,5% din caucazieni). Pacienții cu deficit total de DPD au un risc crescut de toxicitate care pune viața în pericol sau fatală și nu trebuie tratați cu Teysuno (vezi pct. 4.3)

Deficitul parțial de DPD

Se estimează că deficitul parțial de DPD afectează 3-9% din populația caucaziană. Pacienții cu deficit parțial de DPD au un risc crescut de toxicitate gravă și care poate pune viața în pericol. Pentru limitarea acestei toxicități, trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale reduse. Deficitul de DPD trebuie considerat ca parametru de luat în seamă împreună cu alte măsuri de rutină pentru reducerea dozei. Inițial, reducerea dozei poate avea impact asupra eficacității tratamentului. În absența toxicității grave, următoarele doze pot fi crescute sub monitorizare atentă.

Testarea deficitului de DPD

Dacă nu s-a mai efectuat până atunci, testarea este recomandată la pacienții pentru care se ia în considerare trecerea la Teysuno de la o altă fluoropirimidină din cauza sindromului de eritrosesestezie palmo-plantară sau a toxicității cardiovasculare pentru a determina dacă un fenotip și/sau genotip DPD ar fi putut juca un rol în dezvoltarea toxicității în cazul utilizării unei alte fluoropirimidine.

Testarea fenotipului și/sau a genotipului înainte de inițierea tratamentului cu Teysuno este recomandată indiferent de incertitudinile existente cu privire la metodologia optimă de testare pre-tratament. Trebuie avute în vedere recomandările clinice aplicabile.

Caracterizarea genotipică a deficitului de DPD

Testarea pre-tratament pentru mutațiile rare ale genei DPYD poate permite identificarea pacienților cu deficit de DPD.

Cele patru variante ale DPYD, c.1905+1G>A [sau DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3 pot cauza absența completă sau reducerea activității enzimatică a DPD. Alte variante rare se pot de asemenea asocia cu o creștere a riscului de toxicitate gravă sau care pune viața în pericol.

Anumite mutații homozigote sau combinații heterozigote la nivelul locusului genei DPYD (de exemplu, combinația celor patru variante cu cel puțin o alelă c.1905+1G sau c.1679T>G) sunt cunoscute că produc absența completă sau aproape completă a activității enzimatică a DPD.

Pacienții cu anumite variante heterozigote ale DPYD (inclusiv variantele c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) au un risc crescut de toxicitate gravă atunci când sunt tratați cu fluoropirimidine.

Frecvența genotipului heterozigot c.1905+1G>A al genei DPYD la pacienții caucazieni este în jur de 1%, 1,1% pentru c.2846A>T, de 2,6-6,3% pentru varianta c.1236G>A/HapB3 și de 0,07 până la 0,1% pentru c.1679T>G.

Datele cu privire la frecvența celor patru variante ale genei DPYD în alte populații decât cea caucaziană sunt limitate. Până în prezent, cele patru variante (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) sunt considerate ca fiind virtual absente în populațiile de origine africană (-americană) sau asiatică.

Caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD

Pentru caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD, se recomandă măsurarea pre-terapie a concentrațiilor sanguine ale substratului endogen al DPD – uracil (U).

Concentrațiile sanguine crescute de uracil pre-tratament sunt asociate cu un risc crescut de toxicitate. În ciuda incertitudinilor privind valorile prag ale concentrațiilor sanguine ale uracilului care definesc deficitul total și parțial de DPD, o concentrație sanguină a uracilului ≥ 16 ng/ml și < 150 ng/ml trebuie considerată ca fiind indicator pentru deficitul parțial de DPD și asociată cu un risc crescut de toxicitate fluoropirimidinică. O concentrație sanguină a uracilului ≥ 150 ng/ml trebuie considerată ca fiind indicator pentru deficitul total de DPD și asociată cu un risc de toxicitate fluoropirimidinică care pune viața în pericol sau cu potențial letal.

Instabilitatea microsateliților (IMS)

Teysuno nu a fost studiat la pacienții cu neoplasm gastric cu IMS. Asocierea dintre sensibilitatea la 5-FU și IMS la pacienții cu neoplasm gastric este neclară iar asocierea dintre Teysuno și IMS la pacienții cu neoplasm gastric este necunoscută.

Malabsorbție/intoleranță la glucoză/galactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză/galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Alte fluoropirimidine cu administrare orală

Nu sunt disponibile studii clinice care să compare Teysuno cu alte medicamente orale conținând 5-FU. Prin urmare, Teysuno nu poate fi utilizat ca înlocuitor pentru alte medicamente orale conținând 5-FU.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune la pacienții adulți, copii sau adolescenți.

Brivudină

A fost descrisă o interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic între brivudină și fluoropirimidine (de exemplu capecitabină, 5-Fluorouracil, tegafur), rezultată din inhibarea dihidropirimidin dehidrogenazei de către brivudină. Această interacțiune, care duce la creșterea toxicității fluoropirimidinei, este potențial letală. De aceea, brivudina nu trebuie administrată în asociere cu Teysuno (vezi pct. 4.3 și 4.4). Trebuie să existe o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și începutul terapiei cu Teysuno. Tratamentul cu brivudină poate fi început la 24 ore după ultima doză de Teysuno.

Alte fluoropirimidine

Administrarea concomitentă a altor fluoropirimidine cum sunt capecitabina, 5-FU, tegafur sau flucitozina poate determina însumarea toxicităților, fiind contraindicată. Se recomandă păstrarea unei perioade de wash-out de minim 7 zile între administrarea Teysuno și administrarea altor fluoropirimidine. Perioada de wash-out recomandată în RCP pentru alte medicamente fluoropirimidinice trebuie respectată în cazul administrării Teysuno după alte medicamente fluoropirimidinice.

Inhibitorii CYP2A6

Deoarece CYP2A6 este principala enzimă responsabilă pentru conversia tegafurului la 5-FU, administrarea concomitentă a unui inhibitor cunoscut de CYP2A6 cu Teysuno trebuie evitată, deoarece eficacitatea Teysuno ar putea scădea (vezi pct. 5.2).

Folinat/Acid folinic

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă a acidului folinic cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Cu toate acestea, metaboliții folinatului/acidului folinic vor forma o structură terțiară cu timidilat sintetaza și cu fluorodeoxiuridin-monofosfatul (FdUMP), putând crește citotoxicitatea 5-FU. Se recomandă precauție având în vedere faptul că se cunoaște că acidul folinic amplifică activitatea 5-FU.

Nitroimidazoli, incluzând metronidazolul și misonidazolul

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă a nitroimidazolilor cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Cu toate acestea, nitroimidazoli pot reduce clearance-ul 5-FU, crescând astfel concentrațiile plasmatice de 5-FU. Se recomandă precauție deoarece administrarea concomitentă poate crește toxicitatea Teysuno.

Metotrexat

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă a metotrexatului cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Cu toate acestea, metotrexatul poliglutamat inhibă timidilat sintetaza și dihidrofolat reductaza, putând crește citotoxicitatea 5-FU. Se recomandă precauție deoarece administrarea concomitentă poate crește toxicitatea Teysuno.

Clozapină

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă de clozapină și Teysuno în asociere cu cisplatină. Cu toate acestea, datorită posibilității de însumare a efectelor farmacodinamice (mielotoxicitate), se recomandă precauție deoarece administrarea concomitentă poate crește riscul de toxicitate hematologică a Teysuno și severitatea acesteia.

Cimetidină

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă a cimetidinei cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Cu toate acestea, administrarea concomitentă poate să scadă clearance-ul 5-FU, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale acestuia. Se recomandă precauție deoarece administrarea concomitentă poate crește toxicitatea Teysuno.

Anticoagulante de tip derivați de cumarină

Teysuno a amplificat activitatea anticoagulantelor de tip derivați de cumarină. Se recomandă precauție deoarece administrarea Teysuno concomitent cu tratamentul anticoagulant cumarinic poate crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

Fenitoină

Fluoropirimidinele pot crește concentrația plasmatică a fenitoină în cazul administrării concomitente cu aceasta, cauzând toxicitate dată de fenitoină. În cazul administrării concomitente de Teysuno și fenitoină se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine/plasmatică de fenitoină. Dacă este indicat, doza de fenitoină trebuie ajustată conform recomandărilor din RCP pentru fenitoină. Dacă apare toxicitate asociată fenitoină, trebuie luate măsurile terapeutice corespunzătoare.

Altele

Pe baza datelor non-clinice, alopurinolul poate scădea activitatea antitumorală prin inhibarea fosforilării 5-FU. Prin urmare, administrarea concomitentă cu Teysuno trebuie evitată.

Alimente

Administrarea Teysuno împreună cu alimentele a redus expunerea la oteracil și gimeracil, cu un efect mai pronunțat în cazul oteracilului față de gimeracil (vezi pct. 5.2). Medicamentul trebuie administrat cu apă, cu cel puțin 1 oră înainte sau 1 oră după masă (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu acest medicament.

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului cu Teysuno și timp de până la 3 luni după încheierea acestuia.

Pacienții de sex feminin trebuie să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului cu Teysuno și timp de până la 6 luni după încheierea acestuia.

Sarcina

Teysuno este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Au existat unele cazuri raportate de malformații fetale. Studiile la animale au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere. Similar altor fluoropirimidine, administrarea Teysuno a cauzat mortalitate embrionară și teratogenitate la animale (vezi pct. 5.3). Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Teysuno, tratamentul trebuie întrerupt și riscul potențial pentru făt trebuie explicat. Trebuie avută în vedere acordarea de consiliere genetică.

Alăptarea

Administrarea Teysuno este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Nu se cunoaște dacă Teysuno sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Datele de farmacodinamică/toxicologie obținute la animale au demonstrat eliminarea Teysuno sau a metaboliților săi în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3).

Nu poate fi exclusă existența unui risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Teysuno.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul Teysuno în asociere cu cisplatina asupra fertilității la om. Studiile non-clinice au arătat faptul că Teysuno nu pare să afecteze fertilitatea la șobolan, atât la masculi cât și la femele (vezi pct. 5.3).

Pentru efectele cisplatinei asupra fertilității, sarcinii și alăptării citiți RCP pentru cisplatină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Teysuno are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dat fiind faptul că oboseala, amețeala, vederea încețoșată și greața sunt reacții adverse frecvente ale Teysuno în asociere cu cisplatină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al Teysuno administrat în asociere cu cisplatină se bazează în principal pe datele provenite dintr-un studiu clinic efectuat la 593 pacienți cu cancer gastric în stadiu avansat, tratați cu acest regim terapeutic. În plus, există o experiență ulterioară punerii pe piață la peste 866000 de pacienți de origine asiatică (în principal japonezi).

În rândul celor 593 pacienți tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină, cele mai frecvente reacții adverse severe (de gradul 3 sau mai mult, cu frecvență de cel puțin 10%) au fost neutropenia, anemia și fatigabilitatea.

Tabel cu lista reacțiilor adverse

Pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvență sunt utilizate următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Frecvențele reacțiilor adverse foarte frecvente, frecvente și mai puțin frecvente provin de la 593 pacienți tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină în cadrul studiilor clinice. Frecvențele reacțiilor adverse rare și foarte rare sunt relevante din punct de vedere medical, sunt estimate pe baza experienței ulterioare punerii pe piață la 866.000 pacienți de origine asiatică (în principal japonezi) la care s-a administrat tratament pe bază de Teysuno. Fiecare termen este prezentat numai la categoria cu frecvența cea mai mare în care apare și în cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 9: Reacțiile adverse raportate, în ordine descrescătoare a gravității în fiecare grupă de frecvență

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe ^a	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare / Foarte rare
Infecții și infestări			Septicemie neutropenică, șoc septic, sepsis, infecție, pneumonie, bacteriemie, infecție de tract respirator, infecție de tract respirator superior, pielonefrită acută, infecție de tract urinar, faringită, nasofaringită, rinită, infecție dentară, candidoză, herpes oral, paronichie, furuncul	Reactivarea hepatitei B
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)			Hemoragie de cauză tumorală, durere de cauză tumorală	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie	Neutropenie febrilă, limfopenie	Pancitopenie, timp de protrombină prelungit, INR crescut, hipoprotrombinemie, scurtarea timpului de protrombină, granulocitoză, leucocitoză, eozinofilie, limfocitoză, scăderea numărului de monocite, creșterea numărului de monocite, trombocitemie	Coagulare intravasculară diseminată
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Hemoragie suprarenaliană	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Deshidratare, hipopotasemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hipoalbuminemie, hiperpotasemie	Hiperglicemie, creșterea fosfatazei alcaline sanguine, creșterea lactatdehidrogenazei sanguine, hipofosfatemie, hipermagneziemie, gută, hipoproteinemie, hiperglobulinemie, hiperlipidemie, aport alimentar redus	
Tulburări psihice		Insomnie	Stare de confuzie, neliniște, tulburări de personalitate, halucinații, depresie, anxietate, scăderea libidoului, inhibiție sexuală	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică	Amețeală, cefalee, disgeuzie	Accident cerebrovascular, infarct cerebelar, tulburare cerebrovasculară, convulsii, accident vascular cerebral ischemic, sincopă, hemipareză, afazie, ataxie, encefalopatie metabolică, pierderea cunoștinței, nevrită acustică, tulburări de memorie, tulburări de echilibru, somnolență, tremor, ageuzie, parosmie, senzație de arsură, furnicături	Leucoencefalopatie, anosmie
Tulburări oculare		Tulburări de vedere, tulburări lacrimale, conjunctivită, afecțiuni corneene ^b	Alergie oculară, ptoză palpebrală, eritem palpebral	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe ^a	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare / Foarte rare
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări de auz, surditate	Vertij, congestie la nivelul urechii, disconfort la nivelul urechii	
Tulburări cardiace			Insuficiență cardiacă, infarct miocardic acut, revărsat pericardic, fibrilație atrială, angină pectorală, fibrilație cardiacă, tahicardie, palpitații	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterislă	Tromboză de arteră iliacă, șoc hipovolemic, tromboză arterială la nivelul membrelor, bufeuri, tromboză venoasă la nivel pelvian, tromboflebită, flebită, flebită superficială, hipotensiune arterială ortostatică, hematom, hiperemie, bufeuri	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee, epistaxis, sughiț, tuse	Embolism pulmonar, hemoragie la nivelul tractului respirator, dispnee de efort, durere faringolaringiană, rinoree, eritem faringian, rinită alergică, disfonie, tuse productivă, congestie nazală	Boală pulmonară interstițială
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, vărsături, greață, constipație	Hemoragie gastrointestinală, stomatită, inflamație gastrointestinală, flatulență, durere abdominală, disfagie, disconfort abdominal, dispepsie, xerostomie	Perforație gastrointestinală, esofagită, infecție gastrointestinală, ileus, obstrucție gastrointestinală, ascită, edem labial, spasm esofagian, ulcer gastric, boală de reflux gastroesofagian, gastrită de reflux, fibroză retroperitoneală, tulburare gastrointestinală, hemoragie anală, hemoroizi, hipersecreție salivară, eforturi de vomă, tulburări ale glandelor salivare, cheilită, aerofagie, eructații, glosodinie, durere orală, friabilitate dentară	Pancreatită acută, ileită terminală
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie, creșterea alaninaminotransferazei, creșterea aspartataminotransferazei	Rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice, creșterea gama glutamiltransferazei	Insuficiență hepatică acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupții cutanate tranzitorii, hiperpigmentare cutanată, xerostomie, prurit, alopecie	Erupții cutanate exfoliative, exfoliere cutanată, eritem migrator necrolitic, vezicule cu conținut sanguinolent, dermatită alergică, reacție cutanată, dermatită acneiformă, eritem, predispoziție crescută la apariția echimozelor, purpură, hiperhidroză, transpirații nocturne, atrofie unghială, tulburări de pigmentare, modificări de culoare ale pielii, hipertricoză	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, reacție de fotosensibilitate, modificări unghiale
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere musculo-scheletică	Spasme musculare, artralgie, durere la nivelul extremităților, dorsalgii, dureri de gât, dureri osoase, umflarea articulațiilor, disconfort la nivelul membrelor, tensiune musculară, slăbiciune musculară	Rabdomioliză

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe ^a	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare / Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare		Insuficiență renală, creșterea creatininemiei, scăderea ratei de filtrare glomerulară, creșterea uremiei	Nefropatie toxică, oligurie, hematurie, disfuncție renală, polakiurie, creșterea creatinei sanguine, scăderea creatininemiei	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Disfuncție erectilă, sensibilitate mamară, durere la nivelul mameloanelor	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate, astenie	Infecția mucoaselor, febră, scădere ponderală, edeme periferice, frisoane	Insuficiență organică multiplă, scăderea nivelului de performanță, durere, edem, durere toracică, disconfort toracic, edem generalizat, edem facial, tumefiere locală, edem localizat, creștere ponderală, sațietate precoce, senzație de frig, reacție la locul de injectare, stare generală de rău	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Contuzie, eroare de medicație	
^a Reacțiile adverse din clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) din cadrul investigațional au fost realocate la categoriile ASO corespunzătoare din punct de vedere clinic, în funcție de organul implicat. Diferiți termeni agreați MedDRA care au fost considerați ca fiind similari din punct de vedere clinic au fost grupați într-un singur termen. ^b incluzând defect epitelial cornean, eroziune corneană, leziune corneană, opacitate corneană, perforație corneană, keratită, keratită punctiformă, keratită ulcerativă, deficiență de celule stem limbale, diminuarea acuității vizuale, tulburări de vedere, vedere încețoșată.				

Alte studii clinice efectuate cu Teysuno administrat în asociere cu cisplatină

Deși studiile cu Teysuno administrat în asociere cu cisplatină au fost efectuate în Japonia utilizând doze și scheme de dozare diferite de cele utilizate în acest regim de tratament, profilul de siguranță în cadrul acestor studii a fost similar, cele mai frecvente reacții adverse toxice fiind cele de natură hematologică, gastrointestinală, fatigabilitate și anorexie.

Experiența acumulată prin supravegherea după punerea pe piață, la pacienții cu neoplasm gastric

În cadrul unui studiu de supraveghere după punerea pe piață, efectuat în Japonia la 4177 de pacienți tratați cu Teysuno pentru neoplasm gastric în stadiu avansat, profilul de siguranță al Teysuno a fost, în general, similar cu cel observat pentru acest regim de tratament și în studiile japoneze pentru autorizare (adică reacțiile adverse toxice principale au fost leucocitopenia, anorexia și greață/vărsăturile).

Siguranța Teysuno la pacienții cu neoplasm colorectal metastazat pentru care nu este posibilă continuarea tratamentului cu o altă fluoropirimidină din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară sau a toxicității cardiovasculare

Într-un subgrup de 53 de pacienți cu NCRM, într-un studiu de cohortă efectuat la 200 de pacienți cu diferite tumori solide, majoritatea acestor pacienți cu NCRM (92%) care au dezvoltat cardiotoxicitate în timpul chimioterapiei pe bază de capecitabină sau 5-FU ar putea trece în siguranță la S-1 și continua tratamentul, cu cardiotoxicitate recurentă (gradul 1) observată la 8%. Alte evenimente adverse în timpul tratamentului cu S-1 observate la acest subgrup, au inclus toxicitate hematologică de gradul 3-4 la 8% și evenimente adverse non-hematologice de gradul 2-4 la 36% dintre subiecți (neuropatie 15%, infecție 7%, eveniment tromboembolic 6%, diaree 4%, greață 2%, eritrodisestezie palmo-plantară 2%).

Într-un studiu retrospectiv de cohortă efectuat la 47 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat

din registrul olandez al pacienților cu cancer colorectal (PLCRC) **care au trecut la S-1** din cauza sindromului de eritrodisezie palmo-plantară indus de capecitabină (**n=36**) sau cardiotoxicitate (**n=10**), **severitatea EPP a scăzut sau a dispărut complet în timpul tratamentului cu S-1 și nu a fost raportat niciun caz de recurență a toxicității cardiace la niciunul dintre cei 10 pacienți care au trecut la S-1 din cauza evenimentelor adverse cardiace.**

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitate oculară

Termenii pentru toxicitatea oculară legată de tratament au fost combinați după cum urmează. Singura reacție adversă de gradul 3 sau mai mare a fost reducerea acuității vizuale.

- Tulburările de vedere includ vedere încetoșată, diplopie, fotopsie, scăderea acuității vizuale și cecitate
- Tulburările lacrimale includ hiperlacrimație, uscăciune oculară și dacriostenoză dobândită
- Tulburările oculare includ reacții adverse precum prurit ocular, hiperemie oculară, iritație oculară, tulburări oculare și senzație de corp străin în ochi

Neuropatie

Neuropatia centrală și periferică a fost raportată la pacienții tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Termenul de neuropatie periferică include următoarele reacții adverse raportate: neuropatie periferică senzorială, parestezie, hipoestezie, neuropatie periferică, polineuropatie, neurotoxicitate și disestezie.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vezi pct. 4.2)

Compararea din punct de vedere al siguranței între 71 pacienți cu vârsta ≥ 70 ani (vârstnici) și 450 pacienți cu vârsta < 70 ani tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină în cadrul studiului FLAGS, a demonstrat că incidența tuturor reacțiilor adverse de gradul 3 sau mai mare (62% față de 52%), toate reacțiile adverse grave (30% față de 19%) și rata de retragere prematură din studiu ca urmare a reacțiilor adverse determinate atât de Teysuno, cât și de cisplatină (21% față de 12%) au fost mai mari în cazul pacienților cu vârsta ≥ 70 ani. O analiză farmacocinetică populațională a demonstrat faptul că expunerea la 5-FU a prezentat, de asemenea, tendința de a crește odată cu vârsta, dar mărimea acestei creșteri a rămas în limitele variabilității individuale. Aceste modificări apărute odată cu vârsta au fost legate de modificările funcției renale, măsurată prin clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2).

Sexul

În cadrul studiului FLAGS, nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic între profilul de siguranță la bărbați (N=382) și cel observat la femei (N=139).

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 5.2)

Compararea a 218 pacienți cu insuficiență renală ușoară la momentul inițial (Cl_{Cr} între 51 și 80 ml/min) și 297 pacienți cu funcție renală normală la momentul inițial ($Cl_{Cr} > 80$ ml/min), tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină în cadrul studiului FLAGS, a indicat lipsa unor diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește siguranța, între pacienții cu insuficiență renală ușoară și cei cu funcție renală normală.

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală, cele mai frecvente reacții adverse raportate în toate ciclurile de tratament, pentru toate cohortele, au fost diareea (57,6%), greața (42,4%), vărsăturile (36,4%), fatigabilitatea (33,3%) și anemia (24,2%). În acest studiu, 7 pacienți cu insuficiență renală moderată au fost tratați cu 20 mg/m² Teysuno de două ori pe zi, în timp ce 7 pacienți cu insuficiență renală severă au primit Teysuno 20 mg/m² o dată pe zi. Nu au fost observate toxicități care să impună limitări ale dozei în ciclul 1 la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Incidența reacțiilor adverse hematologice și limfatice, observate în toate ciclurile, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, a fost de 28,6%, respectiv, 44,4%. Doza unui pacient din cohorta cu insuficiență renală severă a fost redusă la 13,2 mg/m² o dată pe zi la începutul ciclului 12, din cauza unei reacții adverse (diaree de gradul 2) înregistrate în ciclul 11.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți cu Teysuno, în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză unică de Teysuno luată a fost de 1400 mg; acest pacient a dezvoltat leucopenie (gradul 3). Manifestările de supradozaj acut raportate au inclus greață, vărsături, diaree, mucozită, iritație gastrointestinală, sângerare, supresie medulară și insuficiență respiratorie. Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să includă măsuri terapeutice și de susținere, destinate să corecteze manifestările clinice existente și să prevină posibilele complicații ale acestora.

Nu există antidot cunoscut în caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, antimetaboliți, codul ATC: L01BC53.

Mecanism de acțiune

Teysuno este un medicament antineoplazic fluoropirimidinic, administrat pe cale orală. Reprezintă o combinație în doză fixă a trei substanțe active: tegafur, care după absorbție, este convertit la substanța antineoplazică 5-FU; gimeracil, un inhibitor de dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD), cu rolul de a preveni metabolizarea 5-FU în organism; și oteracil, un inhibitor de orotat-fosforiboziltransferază (OPRT), care scade activitatea 5-FU la nivelul mucoasei gastrointestinale normale. Combinația de tegafur, gimeracil și oteracil a fost stabilită la un raport molar de 1:0,4:1 ca fiind optimă pentru a menține expunerea la 5-FU, susținând astfel activitatea antitumorală și reducând în același timp toxicitatea asociată 5-FU în monoterapie.

Tegafurul este un precursor al 5-FU cu o bună biodisponibilitate orală. După administrarea pe cale orală, tegafurul este convertit gradual *in vivo* la 5-FU, în principal prin activitatea izoenzimei hepatice CYP2A6. 5-FU este metabolizat de enzima hepatică DPD. 5-FU este activat prin fosforilare, în interiorul celulelor, la metabolitul său activ, 5-fluoro-deoxiuridin-monofosfat (FdUMP). FdUMP și folatul redus se leagă de timidilat-sintetază, conducând la formarea unui complex terțiar care inhibă sinteza de ADN. În plus, 5-fluorouridin-trifosfatul (FUTP) este încorporat în ARN, cauzând distrugerea funcțiilor ARN.

Gimeracilul inhibă metabolizarea 5-FU prin inhibarea reversibilă și selectivă a DPD, principala enzimă care metabolizează 5-FU, astfel încât să se atingă concentrații plasmatice mai mari de 5-FU prin administrarea unei doze mai mici de tegafur.

În studiile la animale, după administrarea orală, oteracilul a fost distribuit în concentrații mari în țesuturile normale ale tractului gastrointestinal, în timp ce în sânge și țesutul tumoral au fost observate concentrații semnificativ mai reduse.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu cu doză crescătoare, pentru compararea tolerabilității 5-FU din compoziția Teysuno și a combinației tegafur + gimeracil (fără oteracil), doza de 25 mg/m² nu a putut fi atinsă în absența oteracilului din cauza apariției unor reacții adverse toxice care au impus limitarea dozei (diaree de gradul 3 la 2 pacienți și stop cardio-respirator la 1 pacient) în brațul de tratament cu tegafur+gimeracil. Profilul farmacocinetic al 5-FU a fost similar atât în prezența cât și în absența oteracilului.

Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) și valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) au fost de aproximativ 3 ori mai mari în cazul administrării Teysuno decât în cazul administrării tegafurului în monoterapie, în pofida dozei de 16 ori mai mici aflate în compoziția Teysuno (50 mg tegafur) față de tratamentul cu tegafur în monoterapie (800 mg),

acest efect fiind pus pe seama inhibării DPD de către gimeracil. Concentrația plasmatică maximă pentru uracil a fost observată după 4 ore, cu o revenire la valorile inițiale în decurs de aproximativ 48 ore după administrarea dozei, ceea ce indică reversibilitatea inhibării DPD de către gimeracil.

Un studiu privind efectul Teysuno asupra repolarizării cardiace, efectuat la pacienți cu cancer în stadiu avansat, a întrunit definiția pentru studiu negativ dată în ghidurile Conferinței Internaționale pentru Armonizare (ICH). Nu a fost observată o relație consistentă între valorile absolute ale intervalului QTcF sau valorile modificării de la momentul inițial și concentrația plasmatică maximă a componentelor Teysuno.

Eficacitate clinică și siguranță

Regimul curent de tratament a fost stabilit în cadrul unui studiu de fază I, prin evaluarea pe cohorte a asocierii Teysuno și cisplatină, la regimuri terapeutice de 30 mg/m² și 60 mg/m² (toxicități care impun limitarea dozei [TLD] observate au fost fatigabilitate, diaree și deshidratare); 25 mg/m² și 60 mg/m²; și 25 mg/m² și 75 mg/m². În pofida lipsei TLD în ultima cohortă, doza de cisplatină nu a fost crescută peste 75 mg/m².

În studiul FLAGS de fază III, nu a existat o relație aparentă între ASC pentru 5-FU (brațul de tratament cu Teysuno/cisplatină) și concentrația 5-FU (brațul de tratament cu 5-FU/cisplatină) în cursul ciclului 1, pe de o parte, și rezultatele de eficacitate privind supraviețuirea globală (SG) sau timpul de supraviețuire fără progresia bolii (SAP), pe de altă parte.

A fost efectuat un studiu de faza I pentru a evalua farmacocinetica componentelor Teysuno și a metaboliților acestora la pacienții neoplazici cu funcție renală afectată, în comparație cu cei cu funcție renală normală. În cadrul acestui studiu, activitatea antitumorală a fost măsurată prin cel mai bun răspuns tumoral global. La majoritatea pacienților (70,4%), cel mai bun răspuns global (conform evaluării făcută de investigator utilizând criteriile RECIST) a fost cel de boală stabilizată, în timp ce la 29,6% a fost cel de boală progresivă. Nu au fost observate toxicități care să impună limitări ale dozei în primul ciclu de tratament.

Neoplasm gastric în stadiu avansat

Datele provenite de la un studiu multicentric de fază III, multinațional (excluzând Asia), randomizat, controlat, desfășurat în regim deschis (FLAGS) susțin utilizarea Teysuno în asocierie cu cisplatină pentru tratamentul pacienților cu neoplasm gastric în stadiu avansat. În acest studiu, 521 pacienți au fost repartizați randomizat pentru tratament cu Teysuno (doză de 25 mg/m² administrată oral de două ori pe zi timp de 21 zile, urmată de o pauză de 7 zile) și cisplatină (doză de 75 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă la interval de 4 săptămâni); și 508 pacienți au fost repartizați randomizat pentru tratament cu 5-FU (doză de 1000 mg/m² și 24 ore administrată în perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 5, repetată la interval de 4 săptămâni) și cisplatină (doză de 100 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă în ziua 1, repetată la fiecare 4 săptămâni). Caracteristicile pacienților sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Datele demografice și caracteristicile la momentul inițial ale pacienților din studiul FLAGS

	Teysuno + Cisplatină 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + Cisplatină 100 mg/m ² (N=508)
Sex, n (%)		
Bărbați	382 (73)	347 (68)
Femei	139 (27)	161 (32)
Vârstă, ani		
Valoarea mediană (interval)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasă, n (%)		
Albi	447 (86)	438 (86)
Negri sau Afro-americieni	5 (1,0)	7 (1,4)
Asiatici	4 (0,8)	4 (0,8)
Indieni americani sau Nativi din Alaska	4 (0,8)	6 (1,2)
Alții	61 (12)	53 (10)
Performanța pe scala ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Localizarea leziunii primare, n (%)		
Stomac	438 (84)	417 (82)
Joncțiunea gastro-esofagiană	82 (16)	88 (17)
Ambele	1 (0,2)	3 (0,6)
Boală metastatică, n (%)		
≥ 2 puncte de metastazare	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Pentru criteriul de evaluare final principal, acela al supraviețuirii globale, asocierea Teysuno cu cisplatină a dovedit non-inferioritate față de asocierea 5-FU și cisplatină (vezi Tabelul 11). La momentul analizei primare, valoarea mediană a urmăririi pentru supraviețuirea globală, luată în calcul la analiza completă, a fost de 18,3 luni.

Tabelul 11: Supraviețuirea globală și timpul de supraviețuire fără progresia bolii, în studiul FLAGS

Tabelul 11: Supraviețuirea globală și timpul de supraviețuire fără progresia bolii în stadiul I-IVOS					
Criteriu de evaluare final	Teysono + Cisplatină			5-FU + Cisplatină	
	Populație	N	Valoare mediană [IÎ 95%], luni	N	Valoare mediană [IÎ 95%], luni
Supraviețuirea globală					
Intenție de tratament	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0.94 [0,82, 1,07]
Set pentru analiza completă	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7.9 [7,2, 8,5]	0.92 [0,80, 1,05]
Timpul de supraviețuire fără progresia bolii					
Set pentru analiza completă	521	4.8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

IÎ = Interval de încredere; Set pentru analiza completă = toți pacienții repartizați randomizat, tratați, care au fost analizați conform alocării (analiza populațională primară)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Teysuno la toate subgrupurile de copii și adolescenți în adenocarcinomul gastric (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Neoplasm colorectal metastazat după trecerea la Teysuno atunci când nu a fost posibilă continuarea tratamentului cu altă fluoropirimidină din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară sau toxicității cardiovasculare.

Într-un studiu de cohortă la nivel european efectuat la 200 de pacienți care au trecut de la terapia pe bază de 5-FU sau capecitabină din cauza cardiotoxicității la terapia cu Teysuno, a fost un subgrup de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat (n=53). În acest subgrup cu NCRM, majoritatea pacienților (92%) au putut să treacă în siguranță la Teysuno și să continue tratamentul, indiferent de tratamentul asociat, cu cardiotoxicitate recurentă observată la 8% (toți gradul 1). Prin această trecere, 100% dintre pacienți au putut să finalizeze chimioterapia planificată. În plus, pentru pacienții cu NCR metastazat, valoarea

mediană a supraviețuirii globale a fost de 26 de luni. (95% ÎÎ 22-31), cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 12%.

Într-un studiu de cohortă retrospectiv efectuat la 47 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat din registrul olandez al pacienților cu cancer colorectal (PLCRC) care au trecut la S-1 din cauza sindromului de eritrodisezie palmo-plantară indus de capecitabină (n=36) sau cardiotoxicitate (n=10), timpul median de la inițierea tratamentului cu capecitabină până la prima progresie documentată a bolii după inițierea tratamentului cu S-1 a fost de 414 zile (interval de încredere 95% 332-568 zile).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (PK) Teysuno în asociere cu cisplatină, cu doză unică sau repetată, a fost evaluată în cadrul a trei studii. Au fost efectuate alte optsprezece studii folosind regimul terapeutic relevant, în monoterapie. Toate studiile au fost efectuate la pacienți cu cancer.

Absorbție

După administrarea unei doze unice de 50 mg Teysuno (exprimată prin conținutul de tegafur) la bărbați (aproximativ 30 mg/m², pe baza suprafeței corporale de 1,56 până la 2,10 m² la un pacient tipic; N=14), valoarea mediană a T_{max} pentru componentele Teysuno tegafur, gimeracil și oteracil a fost de 0,5, 1,0 și, respectiv 2,0 ore, iar valoarea medie ± deviația standard (DS) a ASC_{0-inf} și a C_{max} a fost de 14595 ± 4340 ng•oră/ml și 1762 ± 279 ng/ml pentru tegafur, 1884 ± 640 ng•oră/ml și 452 ± 102 ng/ml pentru gimeracil, 556 ± 281 ng•oră/ml și 112 ± 52 ng/ml pentru oteracil. Valoarea mediană a T_{max} pentru 5-FU a fost de 2,0 ore iar valoarea medie pentru ASC_{0-inf} și C_{max} a fost de 842 ± 252 ng•oră/ml și, respectiv 174 ± 58 ng/ml. Concentrațiile de tegafur, gimeracil, oteracil și 5-FU au fost măsurabile pe o durată de 10 ore după administrarea dozei. După administrarea dozelor corespunzătoare pentru 30 mg/m², starea de echilibru a fost atinsă pentru tegafur, gimeracil și oteracil cel mai târziu în ziua 8.

După administrarea de doze repetate (30 mg/m², exprimată prin conținutul de tegafur, de două ori pe zi imp de 14 zile; N=10), valoarea mediană a T_{max} pentru tegafur, gimeracil și oteracil a fost de 0,8, 1,0 și 2,0 ore, respectiv, iar valoarea medie corespunzătoare ± DS a ASC_(0-12h) și C_{max} a fost de 19967 ± 6027 ng•oră/ml și 2970 ± 852 ng/ml pentru tegafur, 1483 ± 527 ng•oră/ml și 305 ± 116 ng/ml pentru gimeracil, și 692 ± 529 ng•oră/ml și 122 ± 82 ng/ml pentru oteracil. Valoarea mediană a T_{max} pentru 5-FU a fost de 2,0 ore iar valoarea medie a ASC_(0-12h) și C_{max} a fost de 870 ± 405 ng•oră/ml și, respectiv 165 ± 62 ng/ml.

Administrarea Teysuno după masă a determinat o scădere a ASC_{0-inf} pentru oteracil de aproximativ 71% iar pentru gimeracil de aproximativ 25% față de administrarea în condiții repaus alimentar. Administrarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni (IPP) a redus efectul alimentelor asupra profilului farmacocinetic al oteracilului, dar nu într-o măsură suficientă pentru a anula efectul alimentelor. Pentru 5-FU a existat o scădere de 15% a ASC_{0-inf} la administrarea după masă față de administrarea în condiții de repaus alimentar, iar expunerea la tegafur nu a fost influențată de alimente (demonstrând astfel absența unui efect al alimentelor).

Valoarea medie a ASC_{0-inf} și C_{max} pentru 5-FU a fost de aproximativ 3 ori mai mare în urma administrării Teysuno (doză de 50 mg exprimată prin conținutul de tegafur) decât în urma administrării de tegafur în monoterapie (800 mg), în timp ce valorile ASC_{0-inf} și C_{max} pentru metabolitul 5-FU, α-fluoro-β-alanină (FBAL) au fost de aproximativ 15-22 de ori mai mici în urma administrării Teysuno decât în urma administrării de tegafur în monoterapie.

Oteracilul din compoziția Teysuno nu a influențat profilurile farmacocinetice ale 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL sau uracil. Gimeracilul din compoziția Teysuno nu a influențat profilul farmacocinetic al tegafurului.

Distribuție

Legarea de proteine pentru oteracil, gimeracil, 5-FU și tegafur a fost de 8,4%, 32,2%, 18,4% și, respectiv 52,3%. Legarea de proteine în serul uman nu a fost dependentă de concentrație în intervalul cuprins între 0,1 și 1,0 μg/ml pentru oteracil, gimeracil și 5-FU, și între 1,2 și 11,8 μg/ml pentru tegafur.

Nu există date clinice privind distribuția componentelor Teysuno marcate radioactiv. Deși nu sunt disponibile date privind administrarea intravenoasă a Teysuno la om, volumul de distribuție poate fi estimat pe baza volumului de distribuție aparent și a datelor privind excreția urinară, la 16 l/m², 17 l/m² și 23 l/m² pentru tegafur, gimeracil și, respectiv oteracil.

Metabolizare

Principala cale de metabolizare pentru tegafur este conversia la 5-FU prin intermediul CYP2A6 la nivel hepatic, în timp ce gimeracilul a fost stabil în omogenatul hepatic uman (fracția S9) cu sarea 3'-fosfat 5'-fosfosulfat de litiu (PAPS, un co-factor al sulfotransferazei) sau nicotinamid-adenin-

dinucleotid-fosfatul (NADPH). Conform rezultatelor din studiile *in vitro*, o parte din oteracil este degradată non-enzimatic la 5-azauracil (5-AZU) de lichidul gastric, fiind apoi convertită la acid cianuric (AC) în tractul digestiv. 5-AZU și AC nu inhibă activitatea enzimei OPRT. Numai o cantitate mică de oteracil este metabolizată hepatic, din cauza permeabilității sale scăzute.

Evaluarea *in vitro* utilizând microsomi hepatici umani a indicat faptul că nici tegafurul, nici gimeracilul sau oteracilul nu prezintă niciun efect inhibitor relevant asupra activităților enzimice ale izoenzimelor citocromului P450 testate (adică CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4).

Evaluarea *in vitro* utilizând culturi primare de hepatocite umane a indicat faptul că tegafurul (0,7-70 μ M), gimeracilul (0,2-25 μ M) și oteracilul (0,04-4 μ M) au avut un efect inductor mic sau absent asupra activității metabolice a CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4/5.

În cadrul studiilor clinice, utilizând concentrații plasmatice de uracil pentru a evalua activitatea DPD, nu au fost observate modificări importante după administrarea unei doze unice de 800 mg tegafur, în timp ce concentrațiile plasmatice de uracil au crescut considerabil după administrarea unei doze unice de 50 mg Teysuno (reflectând inhibarea DPD de către gimeracil). Atât după administrarea unei doze unice (50 mg) cât și după administrarea de doze repetate (30 mg/m² de două ori pe zi) de Teysuno la om, concentrațiile maxime de uracil, reflectând inhibarea DPD, au fost observate la aproximativ 4 ore după administrarea dozei. A fost observat un grad similar de inhibare în urma administrării unei doze unice sau a unor doze repetate. Concentrațiile plasmatice de uracil au revenit la valorile inițiale la aproximativ 48 ore după administrarea dozei, indicând caracterul reversibil al inhibării DPD de către gimeracil.

Eliminare

La om, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2}$) pentru 5-FU observat după administrarea Teysuno (conținând tegafur, un precursor de 5-FU) a fost mai lung (aproximativ 1,6 – 1,9 ore) decât cel raportat anterior după administrarea intravenoasă de 5-FU (între 10 și 20 minute). După administrarea unei doze unice de Teysuno, valorile s-au situat între 6,7 și 11,3 ore pentru tegafur, între 3,1 și 4,1 ore pentru gimeracil și între 1,8 și 9,5 ore pentru oteracil.

După administrarea unei doze unice de Teysuno, a fost excretată în urină în formă nemodificată aproximativ 3,8% - 4,2% din cantitatea de tegafur administrată, 65% - 72% din cantitatea de gimeracil administrată și 3,5% - 3,9% din cantitatea de oteracil administrată. În ceea ce privește metaboliții, 9,5% - 9,7% din cantitatea de tegafur administrată a fost excretată în urină sub formă de 5-FU și aproximativ 70% - 77% sub formă de FBAL, ceea ce reprezintă aproximativ 83% - 91% din doza totală de Teysuno (tegafur total + 5-FU + FBAL). Nu a existat niciun efect al gimeracilului asupra clearance-ului renal al tegafur, FBAL și 5-FU în urma administrării Teysuno, comparativ cu clearance-ul acestora în urma administrării de tegafur în monoterapie.

Linearitate/non-linearitate

Într-un studiu japonez de fază I, care a utilizat 5 grupuri de dozare cu doze cuprinse între 25 și 200 mg/kg corp, a existat o creștere proporțională cu doza a expunerii la tegafur, gimeracil și oteracil. Cu toate acestea, creșterea expunerii la 5-FU a avut tendința de a fi mai mare decât cea proporțională cu creșterea dozei de tegafur.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

O analiză farmacocinetică populațională asupra componentelor și metaboliților Teysuno a evaluat influența diferiților factori, incluzând sexul, vârsta, alimentele, rasa (caucazieni comparativ cu asiatici), funcția renală și funcția hepatică la 315 pacienți. Funcția renală, reflectată prin clearance-ul creatininei, a fost principalul factor care a influențat expunerea la gimeracil și expunerea la 5-FU. Odată cu scăderea funcției renale a existat o creștere a expunerii la 5-FU la starea de echilibru. Această analiză a demonstrat, de asemenea, că tendința de modificare a farmacocineticii Teysuno observată odată cu înaintarea în vârstă este legată de modificarea funcției renale, măsurată prin intermediul clearance-ului creatininei.

Insuficiență renală

În cadrul unui studiu de fază I efectuat cu Teysuno în monoterapie, care a investigat farmacocinetica componentelor și metaboliților acestuia la pacienți cu funcție renală normală și afectată, pacienții cu insuficiență renală ușoară (Cl_{Cr} cuprins între 51 și 80 ml/min) la care s-a administrat, în monoterapie, aceeași doză de 30 mg/m² de două ori pe zi (doza maximă tolerată pentru monoterapie) ca și pacienții cu funcție renală normală ($Cl_{Cr} > 80$ ml/min) au prezentat o creștere a valorii medii a ASC_{0-inf} pentru 5-FU comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Pacienții cu insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} cuprins între 30 și 50 ml/min) la care s-a administrat o doză redusă, de 20 mg/m² de două ori pe zi, nu au prezentat nicio creștere semnificativă a valorii medii a ASC_{0-inf} pentru 5-FU comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Creșterea expunerii la 5-FU la pacienții cu insuficiență renală ușoară în cadrul acestui studiu, coroborată cu rezultatele simulării prin analiza farmacocinetică populațională, sugerează faptul că prin administrarea unei doze de Teysuno de 25 mg/m² de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență renală ușoară se pot atinge concentrații plasmatice de 5-FU similare cu cele obținute prin administrarea unei doze de 30 mg/m² de două ori pe zi, în monoterapie, la pacienții cu funcție renală normală sau prin administrarea unei doze de 20 mg/m² de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată.

În urma administrării unei doze reduse de Teysuno, de 20 mg/m² o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min), valorile ASC_{0-inf} pentru doză unică și $ASC_{0-\tau}$ pentru doză multiplă de 5-FU au fost de aproximativ 2 ori mai mari în grupul pacienților cu insuficiență renală severă, comparativ cu cele observate în grupul pacienților cu funcție renală normală, tratați cu doza de 30 mg/m² de două ori pe zi. Prin urmare, expunerea zilnică la 5-FU este de așteptat să fie comparabilă la aceste grupuri întrucât expunerea zilnică în cazul pacienților din grupul cu insuficiență renală severă se bazează pe administrarea Teysuno o dată pe zi, în timp ce expunerea zilnică la 5-FU în cazul pacienților din grupul cu funcție renală normală se bazează pe administrarea Teysuno de două ori pe zi. Totuși, trebuie reținut faptul că expunerea la 5-FU poate fi variabilă și neașteptat de mare la pacienții cu insuficiență renală severă din cauza impactului fluctuațiilor funcției renale la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu au existat diferențe semnificative între valorile ASC pentru 5-FU, tegafur, gimeracil sau oteracil, în urma administrării de Teysuno 30 mg/m² de două ori pe zi, în doză unică sau în doze repetate, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, comparativ cu cei cu funcție hepatică normală. După administrarea unei doze unice a existat o scădere statistic semnificativă a valorii C_{max} pentru 5-FU și gimeracil în grupul cu insuficiență hepatică severă comparativ cu grupul cu funcție hepatică normală, dar această diferență nu a fost observată în cazul administrării de doze repetate.

Diferențe etnice

Un studiu de fază I a investigat farmacocinetica în cazul monoterapiei cu Teysuno la pacienți de origine asiatică (chinezi/malaezieni) și de origine caucaziană (SUA). În concordanță cu activitatea mai redusă a CYP2A6 la pacienții de origine asiatică, pentru tegafur valoarea ASC_{0-12} a fost mai mare iar $T_{1/2}$ a fost mai lung în grupul de origine asiatică comparativ cu grupul de origine caucaziană. Valorile ASC_{0-12} pentru gimeracil și uracil au fost comparabile între cele două grupuri, sugerând faptul că

inhibarea DPD a fost similară în grupurile de origine asiatică și caucaziană. Expunerea la 5-FU nu a fost semnificativ diferită din punct de vedere statistic între cele două grupuri. Valoarea ASC₀₋₁₂ pentru oteracil în grupul de origine asiatică a fost aproximativ jumătate față de cea pentru grupul de origine caucaziană, însă această diferență nu a fost statistic semnificativă datorită variabilității individuale mari.

Studiile la pacienții japonezi au sugerat existența unui polimorfism CYP2A6*4 în farmacocinetica Teysuno. Deși variantele de CYP2A6 sunt asociate cu variabilitatea farmacocineticii tegafurului, ASC pentru gimeracil, care este influențat de funcția renală, reprezintă factorul determinant pentru variabilitatea farmacocineticii 5-FU. În studiul de fază III (FLAGS), ASC pentru tegafur a fost semnificativ mai mare la pacienții cu alelă CYP2A6*4; cu toate acestea, nu a fost constatată o diferență semnificativă în ceea ce privește ASC pentru 5-FU și incidența reacțiilor adverse. Prin urmare, diferențele între populațiile asiatice și cele occidentale, date de polimorfismul CYP2A6, nu par să reprezinte un factor determinant pentru diferențele de DMT între populații. Cu toate acestea, datele limitate disponibile privind genotipul CYP2A6*4/*4 la pacienții japonezi tratați cu Teysuno sugerează concentrații semnificativ scăzute ale 5-FU în acest subgrup. Nu se pot face recomandări privind doza la acest subgrup. Această alelă CYP2A6*4 este mai puțin frecventă în populația de origine caucaziană.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice cu Teysuno la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolan, câine și maimuță au evidențiat modificări asociate în mod caracteristic cu administrarea de medicamente antineoplazice, determinând efecte citotoxice asupra populațiilor de celule cu ritm de diviziune rapid, cum sunt anemie, scăderea funcției sistemului imunitar și a celui digestiv, afectarea spermatogenezei și atrofia organelor genitale masculine și feminine.

Tratamentul cu Teysuno a produs diferite efecte la nivel cutanat la șobolan (keratoza labelor și a cozii) și la câine (cruste și eroziuni cutanate). În plus, în urma administrării repetate, au fost observate hiperpigmentarea pielii și ochilor și opacifiere corneană la câine, precum și cataractă la șobolan. Aceste modificări au fost reversibile.

Teysuno nu pare să afecteze fertilitatea la șobolan, atât la masculi cât și la femele; cu toate acestea, administrarea în orice moment după concepție a determinat o serie de anomalii fetale externe, viscerale și scheletice, la șobolan și la iepure. Prin urmare, există un risc crescut de toxicitate asupra procesului de dezvoltare la doze clinice, în principal datorită tegafurului (5-FU) și, într-o mai mică măsură, datorită oteracilului.

Teysuno nu a determinat carcinogenitate nici la șobolan, nici la șoarece. Teysuno nu s-a dovedit mutagenic în cadrul testului Ames *in vitro*. Teysuno s-a dovedit clastogenic *in vitro* folosind celule pulmonare de hamster chinezesc și slab clastogenic *in vitro* folosind țesut de măduvă osoasă de la șoarece.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină

Oxid roșu de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Laurilsulfat de sodiu

Talc

Cerneală de inscripționare

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Carmin indigo (E 132)

Ceară de carnauba

Șelac alb

Gliceril monooleat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere opace din PCTFE/PVC/Al conținând câte 14 capsule. Fiecare cutie conține fie 42 de capsule, fie 84 de capsule sau fie 126 capsule.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie să vă spălați pe mâini după manipularea capsulelor.

Orice produs medicamentos neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Nordic Group B.V.

Siriusdreef 41

2132 WT Hoofddorp

Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 martie 2011

Data ultimei re-autorizări: 19 noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține tegafur 20 mg, gimeracil 5,8 mg și oteracil 15,8 mg (sub formă de monopotasiu).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 93,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsula are un corp opac alb și un capac opac alb, inscripționat cu textul „TC442” cu cerneală de culoare gri.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Teysuno este indicat la adulți:

- pentru tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat, fiind administrat în asociere cu cisplatină (vezi pct. 5.1).
- ca monoterapie sau în asociere cu oxaliplatină și irinotecan, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm colorectal metastazat, în cazul cărora nu este posibilă continuarea tratamentului cu o altă fluoropirimidină, din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară sau toxicității cardiovasculare care s-a dezvoltat în contextul adjuvant sau indus de metastaze.

4.2 Doze și mod de administrare

Teysuno trebuie să fie prescris numai de către un specialist calificat, cu experiență în tratamentul cu medicamente antineoplazice al pacienților care suferă de cancer.

Pacienților trebuie să li se prescrie medicamente antiemetice și antidiareice în ambulator.

Dacă greutatea corporală a unui pacient crește sau scade cu $\geq 10\%$ față de valoarea folosită la calculul precedent al SC, iar modificarea este, în mod clar, independentă de retenția de lichide, SC a pacientului trebuie recalculată iar doza de Teysuno trebuie ajustată corespunzător.

Doze

Neoplasm gastric în stadiu avansat, administrat în asociere cu cisplatină

Doza standard recomandată de Teysuno, în condițiile administrării în asociere cu cisplatină, este de 25 mg/m² (exprimată prin conținutul de tegafur) de două ori pe zi, dimineața și seara, timp de 21 de zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile (1 ciclu de tratament). Acest ciclu de tratament se repetă la interval de 4 săptămâni.

Dozele standard și dozele reduse de Teysuno și cisplatină, precum și modul de calcul, în funcție de suprafața corporală (SC), a dozelor de Teysuno administrate în asociere cu cisplatină, sunt prezentate în Tabelul 1, respectiv Tabelul 2.

Pentru acest regim de tratament, doza recomandată de cisplatină este de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă, administrată la interval de 4 săptămâni. Administrarea cisplatinei trebuie oprită după 6 cicluri, fără întreruperea administrării Teysuno. Dacă administrarea cisplatinei este oprită înainte de 6 cicluri, poate fi reluat tratamentul cu Teysuno în monoterapie atunci când sunt întrunite criteriile de reluare a tratamentului.

Pacienții tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină trebuie monitorizați atent și trebuie să li se efectueze frecvent determinări de laborator, incluzând teste hematologice, cele care privesc funcția

hepatică, funcția renală și electroliții serici. Dacă se observă progresia bolii sau toxicitate intolerabilă, tratamentul trebuie oprit.

Citiți rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru cisplatină referitor la hiperhidratarea anterioară tratamentului.

Dozele de Teysuno în tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat

Tabelul 1: Doza standard și reducerile de doză permise pentru Teysuno și/sau cisplatină în tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat

Medicament	Doza standard (mg/m ²)		Reducerea de doză 1 (mg/m ²)		Reducerea de doză 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
și/sau					
Cisplatină	75	→	60	→	45

^aExprimată prin conținutul de tegafur.

Calcularea dozelor de Teysuno în tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat

Tabelul 2: Calcularea dozei standard și al dozei reduse în tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat în funcție de suprafața corporală (m²)

Doza de Teysuno	Fiecare doză în mg (fiecare administrare) ^a	Doza zilnică totală în mg ^a	Numărul de capsule pentru fiecare doză (2 doze/zi)	
Doza standard ^a : 25 mg/m ²			capsulă de 15 mg ^a (maro/alb)	capsulă de 20 mg ^a (alb)
SC ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
SC = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
SC = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
SC = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
SC = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
SC = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
SC ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Prima reducere de doză^a: la 20 mg/m²				
SC ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
SC = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
SC = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
SC = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
SC ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
A doua reducere de doză^a: la 15 mg/m²				
SC ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
SC = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
SC = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1
SC ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Valoarea SC calculată cu două zecimale.

^aExprimată prin conținutul de tegafur.

În tratamentul neoplasmului colorectal metastazat, ca monoterapie sau în asociere cu oxaliplatină și irinotecan, cu sau fără bevacizumab, pentru pacienții în cazul cărora nu este posibilă continuarea tratamentului cu o altă fluoropirimidină, din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară (EPP) sau toxicității cardiovasculare.

Doza propusă în NCRM pentru monoterapie este de 30 mg/m² de două ori pe zi, în zilele 1-14 cu o pauză de o săptămână (± bevacizumab 7,5 mg/kg în ziua 1). Pentru terapia în asociere (cu oxaliplatină sau irinotecan), se recomandă o doză de 25 mg/m² de două ori pe zi, în zilele 1-14 urmată de o pauză de o săptămână.

Dozele de Teysuno în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat

Tabelul 3a: Doza standard și reducerile de doză permise pentru monoterapia cu Teysuno în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat

Medicament	Doza standard (mg/m ²)		Reducerea de doză 1 (mg/m ²)		Reducerea de doză 2(mg/m ²)
Teysono	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a

^a Exprimată prin conținutul de tegafur.

Tabelul 3b: Doza standard și reducerile de doză permise pentru terapia în asociere cu Teysuno în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat

Medicament	Doza standard (mg/m ²)		Reducerea de doză 1 (mg/m ²)
Teysono	25 ^a	→	20 ^{a,e}
și/sau			
Oxaliplatină ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Irinotecan ^{c,d}	150-225 ^f	→	g

^a Exprimată prin conținutul de tegafur.
^b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Oncology*. 2011;81(2):65-72.
^c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. *Acta Oncol*. 2016;55(7):881-885.
^d Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a 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 În timp ce nu se cunoaște cea mai bună doză de irinotecan și acesta este utilizat în asociere cu Teysuno în intervale de doze cuprinse între 150-225 mg/m², cea mai relevantă experiență provine din utilizarea dozei de irinotecan de 180-200 mg/m²
^g Nu se poate face nicio recomandare iar reducerea dozei va depinde de doza inițială

Calcularea dozelor de Teysuno în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat

Tabelul 4: Calcularea dozei standard și a dozei reduse în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat în funcție de suprafața corporală (m²)

Doza de Teysuno	Fiecare doză în mg (fiecare administrare) ^a	Doza zilnică totală în mg ^a	Numărul de capsule pentru fiecare doză (2 doze/zi)	
Doza standard ^a : 30 mg/m ²			capsulă de 15 mg ^a (maro/alb)	capsulă de 20 mg ^a (alb)
SC □ 2,30 m ²	70	140	2	2

SC = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1
SC = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
SC = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
SC = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1
SC = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
SC ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Prima reducere de doză^a: la 25 mg/m²#				
SC ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
SC = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
SC = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
SC = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
SC = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
SC = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
SC ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
A doua reducere de doză^a: la 20 mg/m²				
SC ≥ 2.13 m ²	45	90	3	0
SC = 1.88 - 2.12 m ²	40	80	0	2
SC = 1.63 - 1.87 m ²	35	70	1	1
SC = 1.30 - 1.62 m ²	30	60	2	0
SC ≤ 1.29 m ²	20	40	0	1
Valoarea SC calculată cu două zecimale. ^a Exprimată prin conținutul de tegafur. 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 este doza standard în cazul terapiei în asociere cu oxaliplatină sau irinotecan				

Ajustarea în cursul tratamentului

Generalități

Toxicitatea asociată Teysuno trebuie tratată prin administrarea de tratament simptomatic și/sau întreruperea tratamentului și/sau reducerea dozei. Pacienții care utilizează Teysuno trebuie informați asupra riscurilor și trebuie instruiți să se adreseze imediat medicului curant dacă apare o toxicitate moderată sau severă.

Dozele omise ca urmare toxicității nu trebuie înlocuite; în plus, dacă un pacient prezintă vărsături după ce ia o doză, această doză nu trebuie înlocuită.

Odată ce doza de Teysuno a fost redusă, aceasta nu trebuie crescută din nou.

Criterii de modificare a dozei de Teysuno

Modificările dozei din motiv de toxicitate trebuie să se facă conform Tabelelor 1, 3, 5, 6 și 7. În caz de toxicitate pot fi aplicate maximum două reduceri consecutive ale dozei pentru fiecare medicament, după cum este descris în Tabelul 1 pentru tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat și tabelul 3 pentru tratamentul neoplasmului colorectal metastazat. Fiecare reducere de doză determină o micșorare a dozei cu aproximativ 20-25%.

În cazul neoplasmului gastric în stadiu avansat, pentru detalii referitoare la numărul de capsule de Teysuno care trebuie administrate la fiecare nivel de dozare citiți Tabelul 2.

În cazul neoplasmului colorectal metastazat pentru detalii referitoare la numărul de capsule de Teysuno care trebuie administrate la fiecare nivel de dozare citiți Tabelul 4. Pentru criteriile minime de reluare a tratamentului cu Teysuno, citiți Tabelul 8.

Modificările dozei de Teysuno din motiv de toxicitate, în cazul administrării în asociere cu cisplatină, se pot face în două moduri.

În cursul unui ciclu de tratament de 4 săptămâni

Teysuno trebuie administrat numai în zilele de la 1 la 21 ale ciclului; adică tratamentul nu trebuie administrat în zilele de la 22 la 28 ale ciclului. Zilele de tratament dintr-un ciclu pierdute din cauza întreruperii administrării medicamentului datorită toxicității nu trebuie înlocuite.

În cursul unui ciclu de tratament, ajustarea dozei trebuie să se facă în mod individual pentru fiecare medicament despre care se consideră că are o relație cauzală cu toxicitatea, dacă este posibilă o asemenea diferențiere. Dacă se consideră că ambele medicamente cauzează toxicitatea sau nu este posibil să se facă distincția între ele, trebuie să se facă reducerea de doză pentru ambele, conform schemei recomandate de reducere a dozei.

La inițierea ciclurilor ulterioare de tratament

Dacă este indicată amânarea tratamentului cu Teysuno sau cu cisplatină, administrarea ambelor medicamente trebuie amânată până când sunt întrunite cerințele pentru reluarea tratamentului cu ambele medicamente, cu excepția cazului în care administrarea unuia dintre medicamente a fost oprită definitiv.

Modificările dozei de Teysuno datorită reacțiilor adverse în general, cu excepția toxicităților hematologice și renale

Tabelul 5: Schema de reducere a dozei de Teysuno pentru reacțiile adverse toxice legate de tratament în general, cu excepția toxicităților hematologice și renale

Grade de toxicitate ^a	Modificările dozei de Teysuno pe durata unui ciclu de tratament de 21 de zile	Ajustarea dozei de Teysuno pentru următoarea doză / următorul ciclu
Gradul 1		
Orice apariție	Se menține tratamentul cu aceeași doză	Niciuna
Gradul 2^{b,c}		
Orice apariție	Se întrerupe tratamentul până la atingerea gradului 0 sau 1	Niciuna
Gradul 3 sau mai mare^c		
Prima apariție	Se întrerupe tratamentul până la atingerea gradului 0 sau 1	Se reduce doza cu 1 nivel de la nivelul anterior
A doua apariție	Se întrerupe tratamentul până la atingerea gradului 0 sau 1	Se reduce doza cu 1 nivel de la nivelul anterior
A treia apariție	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se întrerupe definitiv tratamentul
^a Conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse (CTCAE) ale Programului de evaluare a tratamentului pentru cancer, Institutul Național pentru Cancer din SUA, versiunea 3.0. ^b Pentru greața și/sau vărsăturile de la gradul 2, tratamentul antiemetic trebuie optimizat înainte de întreruperea tratamentului cu Teysuno. ^c În funcție de decizia medicului curant, pacienții pot continua tratamentul fără reducerea dozei sau întrerupere ca urmare a reacțiilor adverse (indiferent de grad) despre care se consideră că este puțin probabil să devină grave sau cu risc vital (de exemplu alopecie, modificări ale funcției sexuale și xerodermie).		

Modificările de doză datorită toxicității renale

Trebuie determinat clearance-ul creatininei (ClCr) pentru fiecare ciclu, înainte de inițierea tratamentului.

Tabelul 6: Modificările de doză pentru Teysuno și cisplatină, în funcție de valorile clearance-ului creatininei, la inițierea unui ciclu de tratament

Clearance-ul creatininei	Modificările dozei de Teysuno la începerea ciclului de tratament	Modificările dozei de cisplatină la începerea ciclului de tratament
≥50 ml/min	Nicio modificare de doză	Nicio modificare de doză
între 30 și 49 ml/min	Se inițiază tratamentul cu un nivel redus al dozei	Se inițiază tratamentul cu cisplatină cu o doză redusă cu 50% față de cea din ciclul anterior
<30 ml/min ^a	Se întrerupe tratamentul până când este întrunit criteriul de reluare a tratamentului (≥30 ml/min), apoi se reîncepe tratamentul cu un nivel redus al dozei	Se întrerupe tratamentul cu cisplatină până când este întrunit criteriul de reluare a tratamentului (≥30 ml/min), apoi se reîncepe tratamentul cu o doză redusă cu 50% față de cea din ciclul anterior
^a Nu este recomandat tratamentul la pacienții cu ClCr <30 ml/min decât dacă beneficiile tratamentului cu Teysuno depășesc în mod clar riscurile. Pentru îndrumări, consultați „ <i>Modificările de doză pentru grupe speciale de pacienți / Insuficiență renală</i> ”.		

Modificările de doză datorită toxicității hematologice

Tabelul 7: Indiciile de toxicitate hematologică pentru care tratamentul cu Teysuno trebuie întrerupt

Unități	Neutrofile	Trombocite	Hemoglobină	Modificarea dozei de Teysuno
UI	$< 0,5 \times 10^9 / l$	$< 25 \times 10^9 / l$	4,0 mmol/l	Se întrerupe tratamentul până când este întrunit criteriul de reluare a tratamentului (vezi Tabelul 6), apoi se reia administrarea cu un nivel redus al dozei.

Criteriile de reluare a tratamentului cu Teysuno

Tabelul 8: Criteriile minime de reluare a tratamentului cu Teysuno după întreruperea acestuia ca urmare a toxicității

Non-hematologice	Hematologice
Momentul inițial sau gradul 1	Număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9 / l$
Clearance-ul calculat al creatininei $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9 / l$
	Hemoglobină $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
ClCr trebuie calculate la începerea fiecărui ciclu, înainte de începerea tratamentului cu Teysuno în Ziua 1.	
^a Nu este recomandat tratamentul la pacienții cu ClCr $< 30 \text{ ml/min}$ decât dacă beneficiile tratamentului cu Teysuno depășesc în mod clar riscurile. Pentru îndrumări, consultați „ <u>Modificările de doză pentru grupe speciale de pacienți / Insuficiență renală</u> ”.	

Modificările de doză pentru grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

- Insuficiență renală ușoară (ClCr cuprins între 51 și 80 ml/min)

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei standard la pacienții cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 5.2).

- Insuficiență renală moderată (ClCr cuprins între 30 și 50 ml/min)

Doza standard recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată este de 20 mg/m² de două ori pe zi (exprimată prin conținutul de tegafur) (vezi pct. 4.8 și 5.2).

- Insuficiență renală severă (ClCr sub 30 ml/min)

Deși este de așteptat să existe o expunere zilnică aproximativ similară la 5-FU pentru pacienții cu insuficiență renală severă la doza de 20 mg/m² o dată pe zi și pacienții cu funcție renală normală la doza de 30 mg/m² de două ori pe zi (vezi pct. 5.2), nu se recomandă administrarea Teysuno din cauza posibilei incidențe mai mari a reacțiilor adverse hematologice și limfatice, cu excepția situației în care beneficiile depășesc în mod clar riscurile (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Nu sunt disponibile date privind administrarea Teysuno la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, care necesită dializă (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei standard la pacienții cu vârsta ≥ 70 ani (vezi pct. 4.8), în cazul ambelor indicații. La pacienții vârstnici, mai vulnerabili, în cazul neoplasmului colorectal metastazat și dacă nu este posibilă continuarea tratamentului cu o altă fluoropirimidină din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară sau toxicității cardiovasculare, doza recomandată este de 20 mg/m^2 (exprimată prin conținutul de tegafur) de două ori pe zi, dimineața și seara, timp de 14 zile consecutive, urmată de 7 zile de pauză, în asociere cu o doză redusă de oxaliplatină (100 mg/m^2 în ziua 1 a unui ciclu de 3 săptămâni).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei standard la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2), în cazul ambelor indicații.

Rasă

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei standard la pacienții de origine asiatică (vezi pct. 5.2), în cazul ambelor indicații.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Teysuno la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, Teysuno nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Capsulele trebuie administrate pe cale orală, cu apă, cu cel puțin 1 oră înainte sau 1 oră după masă (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la oricare dintre substanțele active (tegafur, gimeracil și oteracil) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Antecedente de reacții severe și neașteptate la tratamentul cu fluoropirimidină.
- Deficit total cunoscut de dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD) (vezi pct. 4.4)
- Sarcină și alăptare.
- Supresie medulară severă (leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie severe; vezi pct. 4.2, Tabelul 7).
- Pacienți cu boală renală în stadiu terminal, care necesită dializă.
- Administrarea concomitentă a altor fluoropirimidine cu Teysuno.
- Tratamentul recent sau concomitent asociat cu brivudină (vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru interacțiunea medicament-medicament).
- Contraindicații la cisplatină, oxaliplatină, irinotecan și bevacizumab; citiți RCP corespunzătoare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse care impun limitarea dozei includ diareea și deshidratarea. Majoritatea reacțiilor adverse sunt reversibile și pot fi rezolvate prin tratament simptomatic, întreruperea ale administrării medicamentului și reducerea de doză.

Supresie medulară

Supresia medulară legată de tratament , incluzând neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie și pancitopenie, au fost raportate la pacienții tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Pacienții care prezintă un număr scăzut de leucocite trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al infecțiilor și riscului de a dezvolta alte complicații ale neutropeniei și trebuie tratați corespunzător (de exemplu cu antibiotice, factor de stimulare a coloniilor de granulocite [G-CSF]). Pacienții care prezintă un număr scăzut de trombocite prezintă risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție. Doza trebuie modificată conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Reactivarea hepatitei B

Administrarea Teysuno la purtătorii de virus hepatitic B, pacienți cu antigen HB_C negativ și anticorpi HB_C pozitivi sau la pacienți cu antigen HB_S negativ și anticorpi HB_S pozitivi, poate avea drept consecință reactivarea hepatitei B.

Înainte de a iniția tratamentul cu Teysuno, pacienții trebuie testați pentru infecție HVB. Medicii specialiști în boli hepatice și în tratamentul hepatitei B trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv la cei cu boala activă) și la pacienții testați pozitiv pentru infecția HVB în timpul tratamentului. Pe toată durata terapiei, purtătorii HVB care necesită tratament cu Teysuno trebuie atent monitorizați pentru semnele și simptomele de infecție HVB activă și este recomandată monitorizarea de urmărire a testelor funcționale hepatice sau a markerilor virali.

Diaree

Pacienții cu diaree trebuie monitorizați atent și trebuie să li se administreze lichide și electroliți dacă se deshidratează. Tratamentul profilactic al diareei trebuie administrat conform indicațiilor. Dacă apare diaree, tratamentul antidiareic standard (de exemplu loperamidă) și administrarea de lichide/electroliți pe cale intravenoasă trebuie inițiate precoce. Dacă simptomele persistă în pofida tratamentului adecvat, tratamentul trebuie întrerupt/doza trebuie ajustată în cazul în care diareea atinge gradul 2 sau mai mare.

Deshidratare

Deshidratarea și orice tulburare electrolitică asociată trebuie prevenite sau corectate chiar de la instalare. Pacienții care prezintă anorexie, astenie, greață, vărsături, diaree, stomatită și obstrucție gastrointestinală trebuie monitorizați atent din punct de vedere al semnelor de deshidratare. Deshidratarea trebuie tratată în mod agresiv prin rehidratare și alte măsuri adecvate. Dacă se atinge gradul 2 (sau mai mare) de deshidratare, tratamentul trebuie întrerupt imediat și deshidratarea trebuie corectată. Tratamentul nu va fi reluat decât după ce deshidratarea și cauzele subiacente ale acesteia sunt corectate sau controlate în mod corespunzător. În cazul reacțiilor adverse cu evoluție precipitată trebuie aplicate modificări ale dozei, după caz (vezi pct. 4.2).

Toxicitatea renală

Tratamentul cu Teysuno în asociere cu cisplatină se poate asocia cu o scădere tranzitorie a ratei de filtrare glomerulară determinată, în principal, de factori pre-renali (de exemplu deshidratare, dezechilibru electrolitic etc.) Reacțiile adverse de gradul 3 sau mai mare, cum sunt creșterea creatininemiei, scăderea clearance-ului creatininei, nefropatia toxică și insuficiența renală acută au fost, toate, raportate la pacienții tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină (vezi pct. 4.8). Pentru a

decelarea modificărilor precoce ale funcției renale în cursul tratamentului, parametrii renali trebuie atent monitorizați (de exemplu creatinina serică, ClCr). Dacă este observată deteriorarea ratei de filtrare glomerulară, doza de Teysuno și/sau cisplatină trebuie ajustată în mod corespunzător, conform Tabelului 6, și trebuie instituite măsuri de susținere adecvate (vezi pct. 4.2).

Deshidratarea și diareea pot crește riscul de toxicitate renală al cisplatinei. Hiperhidratarea (diureza forțată) trebuie aplicată conform indicațiilor din RCP pentru cisplatină pentru a reduce riscul de toxicitate renală asociată tratamentului cu cisplatină.

Gimeracilul crește expunerea la 5-fluorouracil (5-FU) prin inhibarea DPD, principala enzimă care metabolizează 5-FU. Gimeracilul este eliminat, în principal, prin rinichi (vezi pct. 5.2); de aceea, la pacienții cu insuficiență renală clearance-ul gimeracilului este scăzut iar expunerea la 5 FU este crescută. Se anticipează ca reacțiile adverse toxice legate de tratament să crească pe măsură ce crește expunerea la 5-FU (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală severă

Tratamentul cu Teysuno nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă din cauza posibilei incidențe mai mari a reacțiilor adverse hematologice și limfatice și a posibilei expuneri mai mari și neașteptate la 5-FU, ca urmare a fluctuațiilor funcției renale la acești pacienți, cu excepția situației în care beneficiile depășesc în mod clar riscurile (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Toxicitate oculară

Tulburările oculare legate de tratament care sunt cel mai frecvent întâlnite la pacienții tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină în cadrul studiilor efectuate în Europa/Stările Unite ale Americii (UE/SUA) au fost tulburările lacrimale (8,8%), incluzând creșterea lacrimației, uscăciune oculară și dacriostenoză dobândită (vezi pct. 4.8).

Majoritatea reacțiilor oculare pot fi tratate sau ameliorate prin întreruperea tratamentului și administrarea unui tratament adecvat (instilarea de lacrimi artificiale, antibioterapie sub formă de picături oftalmice, implantarea de tuburi din sticlă sau silicon în punctele lacrimale sau în canaliculele lacrimale și/sau utilizarea de ochelari în locul lentilelor de contact). Trebuie să se facă eforturi pentru a se asigura decelarea precoce a simptomelor oculare, incluzând consult oftalmologic precoce în eventualitatea existenței unor simptome oculare persistente sau care reduc capacitatea vizuală, cum sunt lacrimația sau simptomele corneene.

Pentru tulburările oculare apărute ca urmare a tratamentului cu cisplatină citiți RCP pentru cisplatină.

Anticoagulantele de tip derivați de cumarină

În cazul pacienților la care se administrează tratament oral cu anticoagulante de tip derivați de cumarină trebuie să se monitorizeze cu atenție răspunsul anticoagulant (raportul internațional normalizat pentru timpul de protrombină [INR] sau timpul de protrombină [PT]) și doza de anticoagulant trebuie ajustată în mod corespunzător (vezi pct. 4.5). Utilizarea anticoagulantelor de tip derivați de cumarină în studiile clinice a fost asociată cu o valoare crescută a INR și sângerare gastrointestinală, tendință la sângerare, hematurie și anemie la pacienții la care se administrează tratament cu Teysuno.

Brivudina

Brivudina nu se va administra concomitent cu Teysuno. Au fost raportate cazuri letale ca urmare a interacțiunii medicamentoase cu capecitabină. Este necesară o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și începerea terapiei cu Teysuno. Tratamentul cu brivudină poate fi început la 24 ore după ultima doză de Teysuno (vezi pct. 4.3 și 4.5).

În cazul administrării accidentale de brivudină la pacienții cărora li se administrează Teysuno, trebuie luate măsuri eficiente pentru a reduce toxicitatea Teysuno. Este recomandată internarea imediată în spital. Se vor lua toate măsurile pentru a preveni infecțiile sistemice și deshidratarea.

Inductori de DPD

Dacă se administrează un inductor de DPD concomitent cu Teysuno, expunerea la 5-FU ar putea să nu atingă nivelul de eficacitate. Cu toate acestea, deoarece nu se cunosc în prezent inductori de DPD, interacțiunea dintre un inductor de DPD și Teysuno nu poate fi evaluată.

Deficitul de dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD):

Activitatea DPD are efect de limitare a vitezei în cadrul catabolizării 5-fluorouracilului (vezi pct. 5.2). De aceea, pacienții cu deficit de DPD au un risc crescut de toxicitate la fluorpirimidine, incluzând, de exemplu, stomatită, diaree, mucozită, neutropenie și neurotoxicitate.

Toxicitatea în legătură cu deficitul DPD apare de obicei în timpul primului ciclu de tratament sau după creșterea dozei.

Deficitul total de DPD

Deficitul total de DPD este rar (0,01-0,5% din caucazieni). Pacienții cu deficit total de DPD au un risc crescut de toxicitate care pune viața în pericol sau fatală și nu trebuie tratați cu Teysuno (vezi pct. 4.3)

Deficitul parțial de DPD

Se estimează că deficitul parțial de DPD afectează 3-9% din populația caucaziană. Pacienții cu deficit parțial de DPD au un risc crescut de toxicitate gravă și care poate pune viața în pericol. Pentru limitarea acestei toxicități, trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale reduse. Deficitul de DPD trebuie considerat ca parametru de luat în seamă împreună cu alte măsuri de rutină pentru reducerea dozei. Inițial, reducerea dozei poate avea impact asupra eficacității tratamentului. În absența toxicității grave, următoarele doze pot fi crescute sub monitorizare atentă.

Testarea deficitului de DPD

Testarea fenotipului și/sau a genotipului înainte de inițierea tratamentului cu Teysuno este recomandată indiferent de incertitudinile existente cu privire la metodologia optimă de testare pre-tratament. Trebuie avute în vedere recomandările clinice aplicabile.

Dacă nu s-a mai efectuat până atunci, testarea este recomandată la pacienții pentru care se ia în considerare trecerea la Teysuno de la o altă fluoropirimidină din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară sau a toxicității cardiovasculare pentru a determina dacă un fenotip și/sau genotip DPD ar fi putut juca un rol în dezvoltarea toxicității în cazul utilizării unei alte fluoropirimidine.

Caracterizarea genotipică a deficitului de DPD

Testarea pre-tratament pentru mutațiile rare ale genei DPYD poate permite identificarea pacienților cu deficit de DPD.

Cele patru variante ale DPYD, c.1905+1G>A [sau DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3 pot cauza absența completă sau reducerea activității enzimatice a DPD. Alte variante rare se pot de asemenea asocia cu o creștere a riscului de toxicitate gravă sau care pune viața în pericol.

Anumite mutații homozigote sau combinații heterozigote la nivelul locusului genei DPYD (de

exemplu, combinația celor patru variante cu cel puțin o alelă c.1905+1G sau c.1679T>G) sunt cunoscute că produc absența completă sau aproape completă a activității enzimatice a DPD.

Pacienții cu anumite variante heterozigote ale DPYD (inclusiv variantele c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) au un risc crescut de toxicitate gravă atunci când sunt tratați cu fluoropirimidine.

Frecvența genotipului heterozigot c.1905+1G>A al genei DPYD la pacienții caucazieni este în jur de 1%, 1,1% pentru c.2846A>T, de 2,6-6,3% pentru varianta c.1236G>A/HapB3 și de 0,07 până la 0,1% pentru c.1679T>G.

Datele cu privire la frecvența celor patru variante ale genei DPYD în alte populații decât cea caucaziană sunt limitate. Până în prezent, cele patru variante (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) sunt considerate ca fiind virtual absente în populațiile de origine africană (-americană) sau asiatică.

Caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD

Pentru caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD, se recomandă măsurarea pre-terapie a concentrațiilor sanguine ale substratului endogen al DPD – uracil (U).

Concentrațiile sanguine crescute de uracil pre-tratament sunt asociate cu un risc crescut de toxicitate. În ciuda incertitudinilor privind valorile prag ale concentrațiilor sanguine ale uracilului care definesc deficitul total și parțial de DPD, o concentrație sanguină a uracilului ≥ 16 ng/ml și < 150 ng/ml trebuie considerată ca fiind indicator pentru deficitul parțial de DPD și asociată cu un risc crescut de toxicitate fluoropirimidinică. O concentrație sanguină a uracilului ≥ 150 ng/ml trebuie considerată ca fiind indicator pentru deficitul total de DPD și asociată cu un risc de toxicitate fluoropirimidinică care pune viața în pericol sau cu potențial letal.

Instabilitatea microsateliților (IMS)

Teysuno nu a fost studiat la pacienții cu neoplasm gastric cu IMS. Asocierea dintre sensibilitatea la 5-FU și IMS la pacienții cu neoplasm gastric este neclară iar asocierea dintre Teysuno și IMS la pacienții cu neoplasm gastric este necunoscută.

Malabsorbție/intoleranță la glucoză/galactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză/galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Alte fluoropirimidine cu administrare orală

Nu sunt disponibile studii clinice care să compare Teysuno cu alte medicamente orale conținând 5-FU. Prin urmare, Teysuno nu poate fi utilizat ca înlocuitor pentru alte medicamente orale conținând 5-FU.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune la pacienții adulți, copii sau adolescenți.

Brivudină

A fost descrisă o interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic între brivudină și fluoropirimidine (de exemplu capecitabină, 5-Fluorouracil, tegafur), rezultată din inhibarea dihidropirimidin dehidrogenazei de către brivudină. Această interacțiune, care duce la creșterea toxicității fluoropirimidinei, este potențial letală. De aceea, brivudina nu trebuie administrată în asociere cu Teysuno (vezi pct. 4.3 și 4.4). Trebuie să existe o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și începutul terapiei cu Teysuno. Tratamentul cu brivudină poate fi început la 24 ore după ultima doză de Teysuno.

Alte fluoropirimidine

Administrarea concomitentă a altor fluoropirimidine cum sunt capecitabina, 5-FU, tegafur sau flucitozina poate determina însumarea toxicităților, fiind contraindicată. Se recomandă păstrarea unei perioade de wash-out de minimum 7 zile între administrarea Teysuno și administrarea altor fluoropirimidine. Perioada de wash-out recomandată în RCP pentru alte medicamente fluoropirimidinice trebuie respectată în cazul administrării Teysuno după alte medicamente fluoropirimidinice.

Inhibitorii CYP2A6

Deoarece CYP2A6 este principala enzimă responsabilă pentru conversia tegafurului la 5-FU, administrarea concomitentă a unui inhibitor cunoscut de CYP2A6 cu Teysuno trebuie evitată, deoarece eficacitatea Teysuno ar putea scădea (vezi pct. 5.2).

Folinat/Acid folinic

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă a acidului folinic cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Cu toate acestea, metaboliții folinatului/acidului folinic vor forma o structură terțiară cu timidilat sintetaza și cu fluorodeoxiuridin-monofosfatul (FdUMP), putând crește citotoxicitatea 5-FU. Se recomandă precauție având în vedere faptul că se cunoaște că acidul folinic amplifică activitatea 5-FU.

Nitroimidazoli, incluzând metronidazolul și misonidazolul

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă a nitroimidazolilor cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Cu toate acestea, nitroimidazoli pot reduce clearance-ul 5-FU, crescând astfel concentrațiile plasmatice de 5-FU. Se recomandă precauție deoarece administrarea concomitentă poate crește toxicitatea Teysuno.

Metotrexat

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă a metotrexatului cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Cu toate acestea, metotrexatul poliglutamat inhibă timidilat sintetaza și dihidrofolat reductaza, putând crește citotoxicitatea 5-FU. Se recomandă precauție deoarece administrarea concomitentă poate crește toxicitatea Teysuno.

Clozapină

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă de clozapină și Teysuno în asociere cu cisplatină. Cu toate acestea, datorită posibilității de însumare a efectelor farmacodinamice (mielotoxicitate), se recomandă precauție deoarece administrarea concomitentă poate crește riscul de toxicitate hematologică a Teysuno și severitatea acesteia.

Cimetidină

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă a cimetidinei cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Cu toate acestea, administrarea concomitentă poate să scadă clearance-ul 5-FU, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale acestuia. Se recomandă precauție deoarece administrarea concomitentă poate crește toxicitatea Teysuno.

Anticoagulantele de tip derivați cumarină

Teysuno a amplificat activitatea anticoagulantelor de tip derivați de cumarină. Se recomandă precauție deoarece administrarea Teysuno concomitent cu tratamentul anticoagulant cumarinic poate crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

Fenitoină

Fluoropirimidinele pot crește concentrația plasmatică a fenitoină în cazul administrării concomitente cu aceasta, cauzând toxicitate dată de fenitoină. În cazul administrării concomitente de Teysuno și fenitoină se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine/plasmatică de fenitoină. Dacă este indicat, doza de fenitoină trebuie ajustată conform recomandărilor din RCP pentru fenitoină. Dacă apare toxicitate asociată fenitoină, trebuie luate măsurile terapeutice corespunzătoare.

Alții

Pe baza datelor non-clinice, alopurinolul poate scădea activitatea antitumorală prin inhibarea fosforilării 5-FU. Prin urmare, administrarea concomitentă cu Teysuno trebuie evitată.

Alimente

Administrarea Teysuno împreună cu alimentele a redus expunerea la oteracil și gimeracil, cu un efect mai pronunțat în cazul oteracilului față de gimeracil (vezi pct. 5.2). Medicamentul trebuie administrat cu apă, cu cel puțin 1 oră înainte sau 1 oră după masă (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu acest medicament.

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului cu Teysuno și timp de până la 3 luni după încheierea acestuia.

Pacienții de sex feminin trebuie să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului cu Teysuno și timp de până la 6 luni după încheierea acestuia.

Sarcina

Teysuno este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Au existat unele cazuri raportate de malformații fetale. Studiile la animale au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere. Similar altor fluoropirimidine, administrarea Teysuno a cauzat mortalitate embrionară și teratogenitate la animale (vezi pct. 5.3). Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Teysuno, tratamentul trebuie întrerupt și riscul potențial pentru făt trebuie explicat. Trebuie avută în vedere acordarea de consiliere genetică.

Alăptarea

Administrarea Teysuno este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Nu se cunoaște dacă Teysuno sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Datele de farmacodinamică/toxicologie obținute la animale au demonstrat eliminarea Teysuno sau a metaboliților săi în lapte (pentru detalii, vezi pct. 5.3).

Nu poate fi exclusă existența unui risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Teysuno.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul Teysuno în asociere cu cisplatina asupra fertilității la om. Studiile non-clinice au arătat faptul că Teysuno nu pare să afecteze fertilitatea la șobolan, atât la masculi cât și la femele (vezi pct. 5.3).

Pentru efectele cisplatinei asupra fertilității, sarcinii și alăptării citiți RCP pentru cisplatină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Teysuno are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dat fiind faptul că oboseala, amețea, vederea încețoșată și greața sunt reacții adverse frecvente ale Teysuno în asociere cu cisplatină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al Teysuno administrat în asociere cu cisplatină se bazează în principal pe datele provenite dintr-un studiu clinic efectuat la 593 pacienți cu cancer gastric în stadiu avansat, tratați cu acest regim terapeutic. În plus, există o experiență ulterioară punerii pe piață la peste 866.000 de pacienți de origine asiatică (în principal japonezi).

În rândul celor 593 pacienți tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină, cele mai frecvente reacții adverse severe (de gradul 3 sau mai mult, cu frecvență de cel puțin 10%) au fost neutropenia, anemia și fatigabilitatea.

Tabel cu lista reacțiilor adverse

Pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvență sunt utilizate următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Frecvențele reacțiilor adverse foarte frecvente, frecvente și mai puțin frecvente provin de la 593 pacienți tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină, în cadrul studiilor clinice. Frecvențele reacțiilor adverse rare și foarte rare, care sunt relevante din punct de vedere medical, sunt estimate pe baza experienței ulterioare punerii pe piață la 866.000 pacienți de origine asiatică (în principal japonezi) la care s-au administrat tratament pe bază de Teysuno. Fiecare termen este prezentat numai la categoria cu frecvența cea mai mare în care apare și în cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 9: Reacțiile adverse raportate, în ordine descrescătoare a gravității în fiecare grupă de frecvență

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe ^a	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare / Foarte rare
Infecții și infestări			Septicemie neutropenică, șoc septic, sepsis, infecție, pneumonie, bacteriemie, infecție de tract respirator, infecție de tract respirator superior, pielonefrită acută, infecție de tract urinar, faringită, nasofaringită, rinită, infecție dentară, candidoză, herpes oral, paronichie, furuncul	Reactivarea hepatitei B
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)			Hemoragie de cauză tumorală, durere de cauză tumorală	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie	Neutropenie febrilă, limfopenie	Pancitopenie, timp de protrombină prelungit, INR crescut, hipoprotrombinemie, scurtarea timpului de protrombină, granulocitoză, leucocitoză, eozinofilie, limfocitoză, scăderea numărului de monocite, creșterea numărului de monocite, trombocitemie	Coagulare intravasculară diseminată
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Hemoragie suprarenaliană	
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Deshidratare, hipopotasemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hipoalbuminemie, hiperpotasemie	Hiperglicemie, creșterea fosfatazei alcaline sanguine, creșterea lactat dehidrogenazei sanguine, hipofosfatemie, hipermagneziemie, gută, hipoproteinemie, hiperglobulinemie, hiperlipidemie, aport alimentar redus	
Tulburări psihice		insomnie	Stare de confuzie, neliniște, tulburări de personalitate, halucinații, depresie, anxietate, scăderea libidoului, inhibiție sexuală	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică	Amețeală, cefalee, disgeuzie	Accident cerebrovascular, infarct cerebelar, tulburare cerebrovasculară, convulsii, accident vascular cerebral ischemic, sincopă, hemipareză, afazie, ataxie, encefalopatie metabolică, pierderea conștiinței, nevrită acustică, tulburări de memorie, tulburări de echilibru, somnolență, tremor, ageuzie, parosmie, senzație de arsură, furnicături	Leucoencefalopatie, anosmie
Tulburări oculare		Tulburări de vedere, tulburări lacrimale, conjunctivită, tulburări oculare, afecțiuni corneene ^b	Alergie oculară, ptoză palpebrală, eritem palpebral	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe ^a	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare / Foarte rare
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări de auz, surditate	Vertij, congestie la nivelul urechii, disconfort la nivelul urechii	
Tulburări cardiace			Insuficiență cardiacă, infarct miocardic acut, revărsat pericardic, fibrilație atrială, angină pectorală, fibrilație cardiacă, tahicardie, palpitații	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială	Tromboză de arteră iliacă, șoc hipovolemic, tromboză arterială la nivelul membrelor, bufeuri, tromboză venoasă la nivel pelvian, tromboflebită, flebită, flebită superficială, hipotensiune arterială ortostatică, hematom, hiperemie, bufeuri	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee, epistaxis, sughiț, tuse	Embolism pulmonar, hemoragie la nivelul tractului respirator, dispnee de efort, durere faringolaringiană, rinoree, eritem faringian, rinită alergică, disfonie, tuse productivă, congestie nazală	Boală pulmonară interstițială
Tulburări gastrointestinale	Diaree, vărsături, greață, constipație	Hemoragie gastrointestinală, stomatită, inflamație gastrointestinală, flatulență, durere abdominală, disfagie, disconfort abdominal, dispepsie, xerostomie	Perforație gastrointestinală, esofagită, infecție gastrointestinală, ileus, obstrucție gastrointestinală, ascită, edem labial, spasm esofagian, ulcer gastric, boală de reflux gastroesofagian, gastrită de reflux, fibroză retroperitoneală, tulburare gastrointestinală, hemoragie anală, hemoroizi, hipersecreție salivară, eforturi de vomă, tulburări ale glandelor salivare, cheilită, aerofagie, eructații, glosodinie, durere orală, friabilitate dentară	Pancreatită acută, ileită terminală
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie, creșterea alaninaminotransferazei, creșterea aspartataminotransferazei	Rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice, creșterea gama glutamiltransferazei	Insuficiență hepatică acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupții cutanate tranzitorii, hiperpigmentare cutanată, xerostomie, prurit, alopecie	Erupții cutanate exfoliative, exfoliere cutanată, eritem migrator necrolitic, vezicule cu conținut sanguinolent, dermatită alergică, reacție cutanată, dermatită acneiformă, eritem, predispoziție crescută la apariția echimozelor, purpură, hiperhidroză, transpirații nocturne, atrofie unghială, tulburări de pigmentare, modificări de culoare ale pielii, hipertricoză	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, reacție de fotosensibilitate, modificări unghiale
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere musculo-scheletică	Spasme musculare, artralgie, durere la nivelul extremităților, dorsalgii, dureri de gât, dureri osoase, umflarea articulațiilor, disconfort la nivelul membrelor, tensiune musculară, slăbiciune musculară	Rabdomioliză

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe ^a	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare / Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare		Insuficiență renală, creșterea creatininemiei, scăderea ratei de filtrare glomerulară, creșterea uremiei	Nefropatie toxică, oligurie, hematurie, disfuncție renală, polakiurie, creșterea creatinei sanguine, scăderea creatininemiei	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Disfuncție erectilă, sensibilitate mamară, durere la nivelul mameloanelor	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate, astenie	Infecția mucoaselor, febră, scădere ponderală, edeme periferice, frisoane	Insuficiență organică multiplă, scăderea nivelului de performanță, durere, edem, durere toracică, disconfort toracic, edem generalizat, edem facial, tumefiere locală, edem localizat, creștere ponderală, sațietate precoce, senzație de frig, reacție la locul de injectare, stare generală de rău	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Contuzie, eroare de medicație	
^a Reacțiile adverse din clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) din cadru investigațional au fost realocate la categoriile ASO corespunzătoare din punct de vedere clinic, în funcție de organul implicat. Diferiți termeni agreați MedDRA care au fost considerați ca fiind similari din punct de vedere clinic au fost grupați într-un singur termen. ^b incluzând defect epitelial cornean, eroziune corneană, leziune corneană, opacitate corneană, perforație corneană, keratită, keratită punctiformă, keratită ulcerativă, deficiența de celule stem limbare, diminuarea acuității vizuale, tulburări de vedere, vedere încețoșată.				

Alte studii clinice efectuate cu Teysuno administrat în asociere cu cisplatină

Deși studiile cu Teysuno administrat în asociere cu cisplatină au fost efectuate în Japonia utilizând doze și scheme de dozare diferite de cele utilizate în acest regim de tratament, profilul de siguranță în cadrul acestor studii a fost similar, cele mai frecvente reacții adverse toxice fiind cele de natură hematologică, gastrointestinală, fatigabilitate și anorexie.

Experiența acumulată prin supravegherea după punerea pe piață, la pacienții cu neoplasm gastric

În cadrul unui studiu de supraveghere după punerea pe piață, efectuat în Japonia la 4177 de pacienți tratați cu Teysuno pentru neoplasm gastric în stadiu avansat, profilul de siguranță al Teysuno a fost, în general, similar cu cel observat pentru acest regim de tratament și în studiile japoneze pentru autorizare (adică reacțiile adverse toxice principale au fost leucocitopenia, anorexia și greața/vărsăturile).

Siguranța Teysuno la pacienții cu neoplasm colorectal metastazat pentru care nu este posibilă continuarea tratamentului cu o altă fluoropirimidină din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară sau a toxicității cardiovasculare

Într-un subgrup de 53 de pacienți cu NCRM, într-un studiu de cohortă efectuat la 200 de pacienți cu diferite tumori solide, majoritatea acestor pacienți cu NCRM (92%) care au dezvoltat cardiotoxicitate în timpul chimioterapiei pe bază de capecitabină sau 5-FU ar putea trece în siguranță la S-1 și continua tratamentul, cu cardiotoxicitate recurentă (gradul 1) observată la 8%. Alte evenimente adverse în timpul tratamentului cu S-1 observate la acest subgrup, au inclus toxicitate hematologică de gradul 3-4 la 8% și evenimente adverse non-hematologice de gradul 2-4 la 36% dintre subiecți (neuropatie 15%, infecție 7%, eveniment tromboembolic 6%, diaree 4%, greață 2%, eritrodisestezie palmo-plantară 2%).

Într-un studiu retrospectiv de cohortă efectuat la 47 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat din registrul olandez al pacienților cu cancer colorectal (PLCRC) care au trecut la S-1 din cauza sindromului

de eritrodisestezie palmo-plantară indus de capecitabină (n=36) sau cardiotoxicitate (n=10), severitatea EPP a scăzut sau a dispărut complet în timpul tratamentului cu S-1 și nu a fost raportat niciun caz de recurență a toxicității cardiace la niciunul dintre cei 10 pacienți care au trecut la S-1 din cauza evenimentelor adverse cardiace.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitatea oculară

Termenii pentru toxicitatea oculară legată de tratament au fost combinați după cum urmează. Singura reacție adversă de gradul 3 sau mai mare a fost reducerea acuității vizuale.

- Tulburările de vedere includ vedere încețoșată, diplopie, fotopsie, scăderea acuității vizuale și cecitate
- Tulburările lacrimale includ hiperlacrimație, uscăciune oculară și dacriostenoză dobândită
- Tulburările oculare includ reacții adverse precum prurit ocular, hiperemie oculară, iritație oculară, tulburări oculare și senzație de corp străin în ochi

Neuropatie

Neuropatia centrală și periferică a fost raportată la pacienții tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină. Termenul de neuropatie periferică include următoarele reacții adverse raportate: neuropatie periferică senzorială, parestezie, hipoestezie, neuropatie periferică, polineuropatie, neurotoxicitate și disestezie.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vezi pct. 4.2)

Compararea din punct de vedere al siguranței între 71 pacienți cu vârsta ≥ 70 ani (vârstnici) și 450 pacienți cu vârsta < 70 ani, tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină în cadrul studiului FLAGS, a demonstrat faptul că incidența tuturor reacțiilor adverse de gradul 3 sau mai mare (62% față de 52%), toate reacțiile adverse grave (30% față de 19%) și rata de retragere prematură din studiu ca urmare a reacțiilor adverse determinate atât de Teysuno, cât și de cisplatină (21% față de 12%) au fost mai mari în cazul pacienților cu vârsta ≥ 70 ani. O analiză farmacocinetică populațională a demonstrat faptul că expunerea la 5-FU a prezentat, de asemenea, tendința de a crește odată cu vârsta, dar mărimea acestei creșteri a rămas în limitele variabilității individuale. Aceste modificări apărute odată cu vârsta au fost legate de modificările funcției renale, măsurată prin clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2).

Sexul

În cadrul studiului FLAGS, nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic între profilul de siguranță la bărbați (N=382) și cel observat la femei (N=139).

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.4 și 5.2)

Compararea a 218 pacienți cu insuficiență renală ușoară la momentul inițial (ClCr între 51 și 80 ml/min) și 297 pacienți cu funcție renală normală la momentul inițial (ClCr > 80 ml/min), tratați cu Teysuno în asociere cu cisplatină în cadrul studiului FLAGS, a indicat lipsa unor diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește siguranța, între pacienții cu insuficiență renală ușoară și cei cu funcție renală normală.

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală, cele mai frecvente reacții adverse raportate în toate ciclurile de tratament, pentru toate cohortele, au fost diareea (57,6%), greața (42,4%), vărsăturile (36,4%), fatigabilitatea (33,3%) și anemia (24,2%). În acest studiu, 7 pacienți cu insuficiență renală moderată au fost tratați cu 20 mg/m² Teysuno de două ori pe zi, în timp ce 7 pacienți cu insuficiență renală severă au primit Teysuno 20 mg/m² o dată pe zi. Nu au fost observate toxicități care să impună limitări ale dozei în ciclul 1 la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Incidența reacțiilor adverse hematologice și limfatice, observate în toate ciclurile, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, a fost de 28,6%, respectiv, 44,4%. Doza unui pacient din cohorta cu insuficiență renală severă a fost redusă la 13,2 mg/m² o dată pe zi la începutul ciclului 12, din cauza unei reacții adverse (diaree de gradul 2) înregistrate în ciclul 11.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți cu Teysuno, în monoterapie sau în asociere cu cisplatină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză unică de Teysuno luată a fost de 1400 mg; acest pacient a dezvoltat leucopenie (gradul 3). Manifestările de supradozaj acut raportate au inclus greață, vărsături, diaree, mucozită, iritație gastrointestinală, sângerare, supresie medulară și insuficiență respiratorie. Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să includă măsuri terapeutice și de susținere, destinate să corecteze manifestările clinice existente și să prevină posibilele complicații ale acestora.

Nu există antidot cunoscut în caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, antimetaboliți, codul ATC: L01BC53.

Mecanism de acțiune

Teysono este un medicament antineoplazic fluoropirimidinic, administrat pe cale orală. Reprezintă o combinație în doză fixă a trei substanțe active: tegafur, care după absorbție, este convertit la substanța antineoplazică 5-FU; gimeracil, un inhibitor de dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD), cu rolul de a preveni metabolizarea 5-FU în organism; și oteracil, un inhibitor de orotat-fosforiboziltransferază (OPRT), care scade activitatea 5-FU la nivelul mucoasei gastrointestinale normale. Combinația de tegafur, gimeracil și oteracil a fost stabilită la un raport molar de 1:0,4:1 ca fiind optimă pentru a menține expunerea la 5-FU, susținând astfel activitatea antitumorală și reducând în același timp toxicitatea asociată 5-FU în monoterapie.

Tegafurul este un precursor al 5-FU cu o bună biodisponibilitate orală. După administrarea pe cale orală, tegafurul este convertit gradual *in vivo* la 5-FU, în principal prin activitatea enzimei hepatice CYP2A6. 5-FU este metabolizat de enzima hepatică DPD. 5-FU este activat prin fosforilare, în interiorul celulelor, la metabolitul său activ, 5-fluoro-deoxiuridin-monofosfat (FdUMP). FdUMP și folatul redus se leagă de timidilat-sintetază, conducând la formarea unui complex terțiar care inhibă sinteza de ADN. În plus, 5-fluorouridin-trifosfatul (FUTP) este încorporate în ARN, cauzând distrugerea funcțiilor ARN.

Gimeracilul inhibă metabolizarea 5-FU prin inhibarea reversibilă și selectivă a DPD, principala enzimă care metabolizează 5-FU, astfel încât să se atingă concentrații plasmatice mai mari de 5-FU prin administrarea unei doze mai mici de tegafur.

În studiile la animale, după administrarea orală, oteracilul a fost distribuit în concentrații mari în țesuturile normale ale tractului gastrointestinal, în timp ce în sânge și țesutul tumoral au fost observate concentrații semnificativ mai reduse.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu cu doză crescătoare, pentru compararea tolerabilității 5-FU din compoziția Teysuno și a combinației tegafur + gimeracil (fără oteracil), doza de 25 mg/m² nu a putut fi atinsă în absența oteracilului din cauza apariției unor reacții adverse toxice care au impus limitarea dozei (diaree de gradul 3 la 2 pacienți și stop cardio-respirator la 1 pacient) în brațul de tratament cu tegafur+gimeracil. Profilul farmacocinetic al 5-FU a fost similar atât în prezența cât și în absența oteracilului.

Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) și valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) au fost de aproximativ 3 ori mai mari în cazul administrării Teysuno decât în cazul administrării tegafurului în monoterapie, în pofida dozei de 16 ori mai mici aflate în compoziția Teysuno (50 mg tegafur) față de tratamentul cu tegafur în monoterapie (800 mg), acest efect fiind pus pe seama inhibării DPD de către gimeracil. Concentrația plasmatică maximă pentru uracil a fost observată după 4 ore, cu o revenire la valorile inițiale în decurs de aproximativ 48 ore după administrarea dozei, ceea ce indică reversibilitatea inhibării DPD de către gimeracil.

Un studiu privind efectul Teysuno asupra repolarizării cardiace, efectuat la pacienți cu cancer în stadiu avansat, a întrunit definiția pentru studiu negativ dată în ghidurile Conferinței Internaționale pentru Armonizare (ICH). Nu a fost observată o relație consistentă între valorile absolute ale intervalului QTcF sau valorile modificării de la momentul inițial și concentrația plasmatică maximă a componentelor Teysuno.

Eficacitate clinică și siguranță

Regimul curent de tratament a fost stabilit în cadrul unui studiu de fază I, prin evaluarea pe cohorte a asocierii Teysuno și cisplatină, la regimuri terapeutice de 30 mg/m² și 60 mg/m² (toxicități care impun limitarea dozei [TLD] observate au fost fatigabilitate, diaree și deshidratare); 25 mg/m² și 60 mg/m²; și 25 mg/m² și 75 mg/m². În pofida lipsei TLD în ultima cohortă, doza de cisplatină nu a fost crescută peste 75 mg/m².

În studiul FLAGS de fază III, nu a existat o relație aparentă între ASC pentru 5-FU (brațul de tratament cu Teysuno/cisplatină) și concentrația 5-FU (brațul de tratament cu 5-FU/cisplatină) în cursul ciclului 1, pe de o parte, și rezultatele de eficacitate privind supraviețuirea globală (SG) sau timpul de supraviețuire fără progresia bolii (SAP), pe de altă parte.

A fost efectuat un studiu de faza I pentru a evalua farmacocinetica componentelor Teysuno și a metabolizilor acestora la pacienții neoplazici cu funcție renală afectată, în comparație cu cei cu funcție renală normală. În cadrul acestui studiu, activitatea antitumorală a fost măsurată prin cel mai bun răspuns tumoral global. La majoritatea pacienților (70,4%), cel mai bun răspuns global (conform evaluării făcută de investigator utilizând criteriile RECIST) a fost cel de boală stabilizată, în timp ce la

29,6% a fost cel de boală progresivă. Nu au fost observate toxicități care să impună limitări ale dozei în primul ciclu de tratament.

Neoplasm gastric în stadiu avansat

Datele provenite de la un studiu multicentric de fază III, multinațional (excluzând Asia), randomizat, controlat, desfășurat în regim deschis (FLAGS) susțin utilizarea Teysuno în asociere cu cisplatină pentru tratamentul pacienților cu neoplasm gastric în stadiu avansat. În acest studiu, 521 pacienți au fost repartizați randomizat pentru tratament cu Teysuno (doză de 25 mg/m² administrată oral de două ori pe zi timp de 21 zile, urmată de o pauză de 7 zile) și cisplatină (doză de 75 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă la interval de 4 săptămâni); și 508 pacienți au fost repartizați randomizat pentru tratament cu 5-FU (doză de 1000 mg/m² și 24 ore administrată în perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 5, repetată la interval de 4 săptămâni) și cisplatină (doză de 100 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă în ziua 1, repetată la fiecare 4 săptămâni). Caracteristicile pacienților sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Datele demografice și caracteristicile la momentul inițial ale pacienților din studiul FLAGS

	Teysuno + Cisplatină 75 mg/m² (N=521)	5-FU + Cisplatină 100 mg/m² (N=508)
Sex, n (%)		
Bărbați	382 (73)	347 (68)
Femei	139 (27)	161 (32)
Vârstă, ani		
Valoarea mediană (interval)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasă, n (%)		
Albi		
Negri sau Afro-americieni	447 (86)	438 (86)
Asiatici	5 (1,0)	7 (1,4)
Indieni americani sau Nativi din Alaska	4 (0,8)	4 (0,8)
Alții	4 (0,8)	6 (1,2)
	61 (12)	53 (10)
Performanța pe scala ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Localizarea leziunii primare, n (%)		
Stomac	438 (84)	417 (82)
Joncțiunea gastro-esofagiană	82 (16)	88 (17)
Ambele	1 (0,2)	3 (0,6)
Boală metastatică, n (%)		
≥ 2 puncte de metastazare	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Pentru criteriul de evaluare final principal, acela al supraviețuirii globale, asocierea Teysuno cu cisplatină a dovedit non-inferioritate față de asocierea 5-FU și cisplatină (vezi Tabelul 11). La momentul analizei primare, valoarea mediană a urmăririi pentru supraviețuirea globală, luată în calcul la analiza completă, a fost de 18,3 luni.

Tabelul 11: Supraviețuirea globală și timpul de supraviețuire fără progresia bolii, în studiul FLAGS

Criteriu de evaluare final	Teysuno + Cisplatină		5-FU + Cisplatină		Risc relativ [Î 95%]
	Populație	N	Valoare mediană [Î 95%], luni	N	Valoare mediană [Î 95%], luni
Supraviețuirea globală					
Intenție de tratament		527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]
Set pentru analiza completă		521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]
Timpul de supraviețuire fără progresia bolii					
Set pentru analiza completă		521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]

Î = interval de încredere; Set pentru analiza completă = toți pacienții repartizați randomizat, tratați, care au fost analizați conform alocării (analiza populațională primară)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Teysuno la toate subgrupurile de copii și adolescenți în adenocarcinomul gastric (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Neoplasm colorectal metastazat după trecerea la Teysuno atunci când nu a fost posibilă continuarea tratamentului cu altă fluoropirimidină din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară sau toxicității cardiovasculare.

Într-un studiu de cohortă la nivel european efectuat la 200 de pacienți care au trecut de la terapia pe bază de 5-FU sau capecitabină din cauza cardiotoxicității la terapia cu Teysuno, a fost un subgrup de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat (n=53). În acest subgrup cu NCRM, majoritatea pacienților (92%) au putut să treacă în siguranță la Teysuno și să continue tratamentul, indiferent de tratamentul asociat, cu cardiotoxicitate recurentă observată la 8% (toți gradul 1). Prin această trecere, 100% dintre pacienți au putut să finalizeze chimioterapia planificată. În plus, pentru pacienții cu NCR metastazat, valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 26 de luni (95% Î 22-31), cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 12%.

Într-un studiu de cohortă retrospectiv efectuat la 47 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat din registrul olandez al pacienților cu cancer colorectal (PLCRC) care au trecut la S-1 din cauza sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară indus de capecitabină (n=36) sau cardiotoxicitate (n=10), timpul median de la inițierea tratamentului cu capecitabină până la prima progresie documentată a bolii după inițierea tratamentului cu S-1 a fost de 414 zile (interval de încredere 95% 332-568 zile).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (PK) Teysuno în asociere cu cisplatină, cu doză unică sau repetată, a fost evaluată în cadrul a trei studii. Au fost efectuate alte optsprezece studii folosind regimul terapeutic relevant, în monoterapie. Toate studiile au fost efectuate la pacienți cu cancer.

Absorbție

După administrarea unei doze unice de 50 mg Teysuno (exprimată prin conținutul de tegafur) la bărbați (aproximativ 30 mg/m², pe baza suprafeței corporale de 1,56 până la 2,10 m² la un pacient tipic; N=14), valoarea mediană a T_{max} pentru componentele Teysuno tegafur, gimeracil și oteracil a fost de 0,5, 1,0 și, respectiv, 2,0 ore iar valoarea medie ± deviația standard (DS) a ASC_{0-inf} și a C_{max} a fost de 14.595 ± 4340 ng•oră/ml și 1762 ± 279 ng/ml pentru tegafur, 1884 ± 640 ng•oră/ml și 452 ± 102 ng/ml pentru gimeracil, 556 ± 281 ng•oră/ml și 112 ± 52 ng/ml pentru oteracil. Valoarea mediană a T_{max} pentru 5-FU a fost de 2,0 ore iar valoarea medie pentru ASC_{0-inf} și C_{max} a fost de 842 ± 252 ng•oră/ml și, respectiv 174 ± 58 ng/ml. Concentrațiile de tegafur, gimeracil, oteracil și 5-FU au fost măsurabile pe o durată de 10 ore după administrarea dozei. După administrarea dozelor corespunzătoare pentru 30 mg/m², starea de echilibru a fost atinsă pentru tegafur, gimeracil și oteracil

cel mai târziu în ziua 8.

După administrarea de doze repetate (30 mg/m^2 , exprimată prin conținutul de tegafur, de două ori pe zi imp de 14 zile; $N=10$), valoarea mediană a $T_{\max}$ pentru tegafur, gimeracil și oteracil a fost de 0,8, 1,0 și 2,0 ore, respectiv, iar valoarea medie corespunzătoare $\pm$ DS a $ASC_{(0-12h)}$ și $C_{\max}$ a fost de $19967 \pm 6027 \text{ ng}\cdot\text{oră/ml}$ și $2970 \pm 852 \text{ ng/ml}$ pentru tegafur, $1483 \pm 527 \text{ ng}\cdot\text{oră/ml}$ și $305 \pm 116 \text{ ng/ml}$ pentru gimeracil, și $692 \pm 529 \text{ ng}\cdot\text{oră/ml}$ și $122 \pm 82 \text{ ng/ml}$ pentru oteracil. Valoarea mediană a $T_{\max}$ pentru 5-FU a fost de 2,0 ore iar valoarea medie a $ASC_{(0-12h)}$ și $C_{\max}$ a fost de $870 \pm 405 \text{ ng}\cdot\text{oră/ml}$ și, respectiv $165 \pm 62 \text{ ng/ml}$.

Administrarea Teysuno după masă a determinat o scădere a ASC_{0-inf} pentru oteracil de aproximativ 71% iar pentru gimeracil de aproximativ 25% față de administrarea în condiții repaus alimentar. Administrarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni (IPP) a redus efectul alimentelor asupra profilului farmacocinetic al oteracilului, dar nu într-o măsură suficientă pentru a anula efectul alimentelor. Pentru 5-FU a existat o scădere de 15% a ASC_{0-inf} la administrarea după masă față de administrarea în condiții de repaus alimentar, iar expunerea la tegafur nu a fost influențată de alimente (demonstrând astfel absența unui efect al alimentelor).

Valoarea medie a ASC_{0-inf} și C_{max} pentru 5-FU a fost de aproximativ 3 ori mai mare în urma administrării Teysuno (doză de 50 mg exprimată prin conținutul de tegafur) decât în urma administrării de tegafur în monoterapie (800 mg), în timp ce valorile ASC_{0-inf} și C_{max} pentru metabolitul 5-FU, α -fluoro- β -alanină (FBAL) au fost de aproximativ 15-22 de ori mai mici în urma administrării Teysuno decât în urma administrării de tegafur în monoterapie.

Oteracilul din compoziția Teysuno nu a influențat profilurile farmacocinetice ale 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL sau uracil. Gimeracilul din compoziția Teysuno nu a influențat profilul farmacocinetic al tegafurului.

Distribuție

Legarea de proteine pentru oteracil, gimeracil, 5-FU și tegafur a fost de 8,4%, 32,2%, 18,4% și, respectiv 52,3%. Legarea de proteine în serul uman nu a fost dependentă de concentrație în intervalul cuprins între 0,1 și 1,0 $\mu\text{g/ml}$ pentru oteracil, gimeracil și 5-FU, și între 1,2 și 11,8 $\mu\text{g/ml}$ pentru tegafur.

Nu există date clinice privind distribuția componentelor Teysuno marcate radioactiv. Deși nu sunt disponibile date privind administrarea intravenoasă a Teysuno la om, volumul de distribuție poate fi estimat în linii mari, pe baza volumului de distribuție aparent și a datelor privind excreția urinară, la 16 l/m^2 , 17 l/m^2 și 23 l/m^2 pentru tegafur, gimeracil și, respectiv oteracil.

Metabolizare

Principala cale de metabolizare pentru tegafur este conversia la 5-FU prin intermediul CYP2A6 la nivel hepatic, în timp ce gimeracilul a fost stabil în omogenatul hepatic uman (fracția S9) cu sarea 3'-fosfat 5'-fosfosulfat de litiu (PAPS, un co-factor al sulfotransferazei) sau nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfatul (NADPH). Conform rezultatelor din studiile *in-vitro*, o parte din oteracil este degradată non-enzimatic la 5-azauracil (5-AZU) de către lichidul gastric, fiind apoi convertită la acid cianuric (AC) în tractul digestiv. 5-AZU și AC nu inhibă activitatea enzimei OPRT. Numai o cantitate mică de oteracil este metabolizată hepatic, din cauza permeabilității sale scăzute.

Evaluarea *in-vitro* utilizând microsomi hepatici umani au indicat faptul că nici tegafurul nici gimeracilul sau oteracilul nu prezintă niciun efect inhibitor relevant asupra activităților enzimatică ale izoenzimelor citocromului P450 testate (adică, CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4).

Evaluarea *in-vitro* utilizând culturi primare de hepatocite umane a indicat faptul că tegafurul (0,7-70 μM), gimeracilul (0,2-25 μM) și oteracilul (0,04-4 μM) au avut un efect inductor mic sau absent asupra activității metabolice a CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4/5.

În cadrul studiilor clinice, utilizând concentrații plasmatice de uracil pentru a evalua activitatea DPD, nu au fost observate modificări importante după administrarea unei doze unice de 800 mg tegafur, în timp ce concentrațiile plasmatice de uracil au crescut considerabil după administrarea unei doze unice de 50 mg Teysuno (reflectând inhibarea DPD de către gimeracil). Atât după administrarea unei doze unice (50 mg) cât și după administrarea de doze repetate (30 mg/m^2 de două ori pe zi) de Teysuno la om, concentrațiile maxime de uracil, reflectând inhibarea DPD, au fost observate la aproximativ 4 ore după administrarea dozei. A fost observat un grad similar de inhibare în urma administrării unei doze unice sau a unor doze repetate. Concentrațiile plasmatice de uracil au revenit la valorile inițiale la

aproximativ 48 ore după administrarea dozei, indicând caracterul reversibil al inhibării DPD de către gimeracil.

Eliminare

La om, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2}$) pentru 5-FU observat după administrarea Teysuno (conținând tegafur, un precursor de 5-FU) a fost mai lung (aproximativ 1,6 – 1,9 ore) decât cel raportat anterior după administrarea intravenoasă de 5-FU (între 10 și 20 minute). După administrarea unei doze unice de Teysuno, valorile s-au situat între 6,7 și 11,3 ore pentru tegafur, între 3,1 și 4,1 ore pentru gimeracil și între 1,8 și 9,5 ore pentru oteracil.

După administrarea unei doze unice de Teysuno, a fost excretată în urină în formă nemodificată aproximativ 3,8% - 4,2% din cantitatea de tegafur administrată, 65% - 72% din cantitatea de gimeracil administrată și 3,5% - 3,9% din cantitatea de oteracil administrată. În ceea ce privește metabolizii, 9,5% - 9,7% din cantitatea de tegafur administrată a fost excretată în urină sub formă de 5-FU și aproximativ 70% - 77% sub formă de FBAL, ceea ce reprezintă aproximativ 83% - 91% din doza totală de Teysuno (tegafur total + 5-FU + FBAL). Nu a existat niciun efect al gimeracilului asupra clearance-ului renal al tegafur, FBAL și 5-FU în urma administrării Teysuno, comparative cu clearance-ul acestora în urma administrării de tegafur în monoterapie.

Linearitate/non-linearitate

Într-un studiu japonez de fază I, care a utilizat 5 grupuri de dozare cu doze cuprinse între 25 și 200 mg/kg corp, a existat o creștere proporțională cu doza a expunerii la tegafur, gimeracil și oteracil. Cu toate acestea, creșterea expunerii la 5-FU a avut tendința de a fi mai mare decât cea proporțională cu creșterea dozei de tegafur.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

O analiză farmacocinetică populațională asupra componentelor și metabolizilor Teysuno a evaluat influența diferiților factori, incluzând sexul, vârsta, alimentele, rasa (caucazieni comparative cu asiatici), funcția renală și funcția hepatică la 315 pacienți. Funcția renală, reflectată prin clearance-ul creatininei, a fost principalul factor care a influențat expunerea la gimeracil și expunerea la 5-FU. Odată cu scăderea funcției renale a existat o creștere a expunerii la 5-FU la starea de echilibru. Această analiză a demonstrat, de asemenea, că tendința de modificare a farmacocineticii Teysuno observată odată cu înaintarea în vârstă este legată de modificarea funcției renale, măsurată prin intermediul clearance-ului creatininei.

Insuficiență renală

În cadrul unui studiu de fază I efectuat cu Teysuno în monoterapie, care a investigat farmacocinetica componentelor și metabolizilor acestuia la pacienți cu funcție renală normală și afectată, pacienții cu insuficiență renală ușoară (Cl_{Cr} cuprins între 51 și 80 ml/min) la care s-a administrat, în monoterapie, aceeași doză de 30 mg/m² de două ori pe zi (doza maximă tolerată pentru monoterapie) ca și pacienții cu funcție renală normală ($Cl_{Cr} > 80$ ml/min) au prezentat o creștere a valorii medii a ASC_{0-inf} pentru 5-FU comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Pacienții cu insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} cuprins între 30 și 50 ml/min) la care s-a administrat o doză redusă, de 20 mg/m² de două ori pe zi, nu au prezentat nicio creștere semnificativă a valorii medii a ASC_{0-inf} pentru 5-FU comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Creșterea expunerii la 5-FU la pacienții cu insuficiență renală ușoară în cadrul acestui studiu, coroborată cu rezultatele simulării prin analiza farmacocinetică populațională, sugerează faptul că prin administrarea unei doze de Teysuno de 25 mg/m² de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență renală ușoară se pot atinge concentrații plasmatice de 5-FU similare cu cele obținute prin administrarea unei doze de 30 mg/m² de două ori pe zi, în monoterapie, la pacienții cu funcție renală normală, sau prin administrarea unei doze de 20 mg/m² de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată.

În urma administrării unei doze reduse de Teysuno, de 20 mg/m² o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/min), valorile ASC_{0-inf} pentru doză unică și ASC_{0-τ} pentru doză multiplă de 5-FU au fost de aproximativ 2 ori mai mari în grupul pacienților cu insuficiență renală severă, comparativ cu cele observate în grupul pacienților cu funcție renală normală, tratați cu doza de 30 mg/m² de două ori pe zi. Prin urmare, expunerea zilnică la 5-FU este de așteptat să fie comparabilă la aceste grupuri întrucât expunerea zilnică în cazul pacienților din grupul cu insuficiență renală severă se bazează pe administrarea Teysuno o dată pe zi, în timp ce expunerea zilnică la 5-FU în cazul pacienților din grupul cu funcție renală normală se bazează pe administrarea Teysuno de două ori pe zi. Totuși, trebuie reținut faptul că expunerea la 5-FU poate fi variabilă și neașteptat de mare la pacienții cu insuficiență renală severă din cauza impactului fluctuațiilor funcției renale la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu au existat diferențe semnificative între valorile ASC pentru 5-FU, tegafur, gimeracil sau oteracil, în urma administrării de Teysuno 30 mg/m² de două ori pe zi, în doză unică sau în doze repetate, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, comparativ cu cei cu funcție hepatică normală. După administrarea unei doze unice a existat o scădere statistic semnificativă a valorii C_{max} pentru 5-FU și gimeracil în grupul cu insuficiență hepatică severă comparativ cu grupul cu funcție hepatică normală, dar această diferență nu a fost observată în cazul administrării de doze repetate.

Diferențe etnice

Un studiu de fază I a investigat farmacocinetica în cazul monoterapiei cu Teysuno la pacienți de origine asiatică (chinezi/malaezieni) și de origine caucaziană (SUA). În concordanță cu activitatea mai redusă a CYP2A6 la pacienții de origine asiatică, pentru tegafur valoarea AUC₀₋₁₂ a fost mai mare iar T_{1/2} a fost mai lung în grupul de origine asiatică comparativ cu grupul de origine caucaziană. Valorile AUC₀₋₁₂ pentru gimeracil și uracil au fost comparabile între cele două grupuri, sugerând faptul că inhibarea DPD a fost similară în grupurile de origine asiatică și caucaziană. Expunerea la 5-FU nu a fost semnificativ diferită din punct de vedere statistic între cele două grupuri. Valoarea AUC₀₋₁₂ pentru oteracil în grupul de origine asiatică a fost aproximativ jumătate față de cea pentru grupul de origine caucaziană, însă această diferență nu a fost statistic semnificativă datorită variabilității individuale mari.

Studiile la pacienții japonezi au sugerat existența unui polimorfism CYP2A6*4 în farmacocinetica Teysuno. Deși variantele de CYP2A6 sunt asociate cu variabilitatea farmacocineticii tegafurului, ASC pentru gimeracil, care este influențat de funcția renală, reprezintă factorul determinant pentru variabilitatea farmacocineticii 5-FU. În studiul de fază III (FLAGS), ASC pentru tegafur a fost semnificativ mai mare la pacienții cu alelă CYP2A6*4; cu toate acestea, nu a fost constată o diferență semnificativă în ceea ce privește ASC pentru 5-FU și incidența reacțiilor adverse. Prin urmare, diferențele între populațiile asiatice și cele occidentale, date de polimorfismul CYP2A6, nu par să reprezinte un factor determinant pentru diferențele de DMT între populații. Cu toate acestea, datele limitate disponibile privind genotipul CYP2A6*4/*4 la pacienții japonezi tratați cu Teysuno sugerează concentrații semnificativ scăzute ale 5-FU în acest subgrup. Nu se pot face recomandări privind doza la acest subgrup. Această alelă CYP2A6*4 este mai puțin frecventă în populația de origine caucaziană.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice cu Teysuno la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolan, câine și maimuță au evidențiat modificări asociate în mod caracteristic cu administrarea de medicamente antineoplazice, determinând efecte citotoxice asupra populațiilor de celule cu ritm de diviziune rapid, cum sunt anemie, scăderea funcției sistemului imunitar și a celui digestiv, afectarea spermatogenezei și atrofia organelor genitale masculine și feminine.

Tratamentul cu Teysuno a produs diferite efecte la nivel cutanat la șobolan (keratoza labelor și a cozii) și la câine (cruste și eroziuni cutanate). În plus, în urma administrării repetate, au fost observate hiperpigmentarea pielii și ochilor și opacifiere corneană la câine, precum și cataractă la șobolan. Aceste modificări au fost reversibile.

Teysuno nu pare să afecteze fertilitatea la șobolan, atât la masculi cât și la femele; cu toate acestea, administrarea în orice moment după concepție a determinat o serie de anomalii fetale externe, viscerale și scheletice, la șobolan și la iepure. Prin urmare, există un risc crescut de toxicitate asupra procesului de dezvoltare la doze clinice, în principal datorită tegafurului (5-FU) și, într-o mai mică măsură, datorită oteracilului.

Teysuno nu a determinat carcinogenitate nici la șobolan, nici la șoarece. Teysuno nu s-a dovedit mutagenic în cadrul testului Ames în condiții *in-vitro*. Teysuno s-a dovedit clastogenic *in-vitro* folosind celule pulmonare de hamster chinezesc și slab clastogenic *in-vitro* folosind țesut de măduvă osoasă de la șoarece.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Laurilsulfat de sodiu
Talc

Cerneală de inscripționare

Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Carmin indigo (E132)
Ceară de carnauba
Șelac alb
Gliceril monooleat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere opace din PCTFE/PVC/Al conținând fie 14 capsule fiecare, fie 42 capsule sau 84 capsule.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie să vă spălați pe mâini după manipularea capsulelor.

Orice produs medicamentos neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 martie 2011
Data re-autorizării: 19 noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE PENTRU AUTORIZAREA DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI
EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE PENTRU AUTORIZAREA DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Sistemul de raportare periodică a siguranței**

Cerințele cu privire la depunerea raportărilor periodice privind actualizarea siguranței acestui medicament sunt stabilite în lista datelor de referință a Uniunii (lista EURD) disponibilă în cadrul Articolului 107c(7) al Directivei 2001/83/EC și al oricăror actualizări ulterioare publicate pe portalul web al Agenției Europene a Medicamentului.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajază să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență detaliate în PMR agreat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului
- Oricând sistemul de management al riscului se modifică, în mod special ca urmare a primirii unor noi informații care pot duce la o modificare semnificativă a profilului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține tegafur 15 mg, gimeracil 4,35 mg și oteracil 11,8 mg (sub formă de sare).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

42 capsule

84 capsule

126 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI LA ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Nordic Group B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține tegafur 20 mg, gimeracil 5,8 mg și oteracil 15,8 mg (sub formă de sare).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

42 capsule
84 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI LA ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Teysono 20mg/5,8 mg/15,8 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Teysono 20 mg/5,8 mg/15,8 mg capsule
tegafurum/gimeracilum/oteracilum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Nordic Group B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă prezentați orice reacție adversă, spuneți medicului dumneavoastră. Aceasta include orice reacție adversă nemenționată în acest prospect. A se vedea punctul 4.

Ce se găsește în acest prospect:

1. Ce este Teysuno și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Teysuno
3. Cum să luați Teysuno
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Teysuno
6. Conținutul ambalajului și informații suplimentare

1. Ce este Teysuno și pentru ce se utilizează

Teysuno conține substanțele active tegafur gimeracil și oteracil.

Teysuno aparține clasei de medicamente fluoropirimidine cunoscute sub denumirea de „medicamente antineoplazice”, care opresc creșterea celulelor canceroase.

Teysuno este prescris de către medici pentru:

- Tratatamentul pacienților adulți cu cancer de stomac (gastric) în stadiu avansat și se utilizează în asociere cu cisplatină, un alt medicament anticanceros.
- Tratatamentul cancerului intestinului gros și rectului care s-a răspândit (metastazat) și unde nu este posibilă continuarea terapiei cu o altă fluoropirimidină (tratament împotriva cancerului din același grup de medicamente cu Teysuno) din cauza reacțiilor adverse la nivelul pielii de pe mâini și picioare (sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară) sau asupra inimii. La acești pacienți, Teysuno este utilizat ca singur medicament sau în asociere cu alte medicamente anticanceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Teysuno

Nu luați Teysuno:

- dacă sunteți alergic la tegafur, gimeracil, oteracil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerați la punctul 6).
- dacă luați alte medicamente anticanceroase de tip fluoropirimidine cum sunt fluorouracil și capecitabină, sau ați avut reacții adverse severe și neașteptate la fluoropirimidine
- dacă aveți un deficit genetic cunoscut al enzimei dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD)
- dacă știți că nu aveți nicio activitate a enzimei dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD) (deficit total de DPD)
- dacă sunteți gravidă sau alăptați
- aveți tulburări sanguine severe
- aveți o boală de rinichi care necesită dializă
- dacă sunteți tratat acum sau ați fost tratat în ultimele 4 săptămâni cu brivudină ca parte a terapiei herpesului zoster (varicelă sau zona zoster).

Atenționări și precauții

Înainte de tratamentul cu Teysuno, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- afecțiuni ale sângelui
- afecțiuni ale rinichilor
- probleme cu stomacul și/sau intestinele, cum sunt durere, diaree, vărsături și deshidratare
- tulburări oculare cum sunt uscăciune a ochilor sau lăcrimare abundentă
- o infecție a ficatului actuală sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece medicul dumneavoastră ar putea dori să vă monitorizeze mai atent
- un deficit parțial al activității enzimei dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD)
- un membru al familiei care are deficit parțial sau total al enzimei dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD)

Deficitul de DPD: Deficitul de DPD este o afecțiune genetică neînsoțită în mod normal de probleme de sănătate, cu excepția situației în care utilizați anumite medicamente. Dacă aveți deficit de DPD și luați Teysuno, aveți un risc crescut de reacții adverse severe (enumerate la punctul 4 – Reacții adverse posibile). Se recomandă să vă testați pentru deficitul de DPD înainte de a începe tratamentul. Dacă nu aveți activitate a enzimei, nu trebuie să luați Teysuno. Dacă aveți o activitate redusă a enzimei (deficit parțial), este posibil ca medicul să vă prescrie o doză mai mică. Chiar dacă testul pentru deficitul de DPD este negativ, este posibil să apară reacții adverse severe sau care pun viața în pericol.

Copii și adolescenți

Teysuno nu este recomandat copiilor cu vârsta mai mică de 18 ani.

Alte medicamente și Teysuno

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să luați brivudină (un medicament antiviral pentru tratamentul zonei zoster sau al varicelei) în același timp cu tratamentul cu Teysuno (inclusiv în timpul perioadelor de repaus, când nu luați nicio capsulă de Teysuno).

Dacă ați luat brivudină, trebuie să așteptați cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu brivudină înainte de a începe să luați Teysuno. Vezi și subpunctul „Nu luați Teysuno”.

De asemenea, trebuie să aveți atenție deosebită dacă luați oricare dintre următoarele:

- alte medicamente pe bază de fluoropirimidină, cum este flucitozina, un medicament antifungic. Teysuno nu poate fi înlocuit de niciun alt medicament de tip fluoropirimidină cu administrare orală.
- inhibitori ai izoenzimei CYP2A6 care activează Teysuno, cum sunt tranilcipromină și metoxsalen
- acid folinic (utilizat frecvent în chimioterapie în asociere cu metotrexat)
- medicamente pentru subțierea sângelui: anticoagulate derivate de cumarină, cum este warfarină
- medicamente pentru tratamentul convulsiilor și tremorurilor cum este fenitoină
- medicamente pentru tratamentul gutei cum este alopurinol

Teysuno cu alimente și băuturi

Teysuno trebuie luat cu cel puțin o oră înainte sau după masă.

Sarcina și alăptarea

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Nu trebuie să luați Teysuno dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului cu Teysuno și timp de până la 3 luni după tratament.

Pacienții de sex feminin trebuie să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului cu Teysuno și timp de până la 6 luni după tratament.. Dacă rămâneți gravidă în acest timp trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați dacă luați Teysuno.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Aveți grijă când conduceți vehicule sau folosiți utilaje deoarece Teysuno vă poate face să vă simțiți obosit, să aveți greață sau să aveți vederea încețoșată. Dacă aveți orice nelămuriri, discutați cu medicul dumneavoastră.

Teysuno conține

Lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a începe să luați acest medicament.

3. Cum să luați Teysuno

Luați întotdeauna Teysuno exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză trebuie să luați, când să o luați și pentru cât timp. Doza dumneavoastră de Teysuno va fi calculată de către medicul dumneavoastră în funcție de înălțimea și greutatea corporală. Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza dacă aveți reacții adverse care sunt prea grave.

Capsulele de Teysuno trebuie înghițite cu apă, cu cel puțin 1 oră înainte sau după masă. Teysuno trebuie luat de două ori pe zi (dimineața și seara).

Pentru tratamentul cancerului de stomac:

Capsulele de Teysuno se administrează, de regulă, timp de 21 de zile, urmate de o perioadă de pauză de 7 zile (când nu se administrează nicio capsulă). Perioada de 28 de zile reprezintă un ciclu de tratament. Ciclurile se repetă.

Teysuno va fi administrat în asociere cu un alt medicament anticanceros numit cisplatină. Administrarea cisplatinei va fi oprită după 6 cicluri de tratament. Administrarea Teysuno poate continua după oprirea administrării cisplatinei.

Pentru tratamentul cancerului intestinului gros și rectului care s-a răspândit:

Capsulele Teysuno se administrează, de regulă, timp de 14 de zile, urmate de o perioadă de pauză de 7 zile (când nu se administrează nicio capsulă). Perioada de 21 de zile reprezintă un ciclu de tratament. Ciclurile se repetă.

Teysuno poate fi administrat împreună cu alte medicamente anticanceroase (cisplatină, oxaliplatină, irinotecan sau bevacizumab), în funcție de tratamentul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Teysuno decât trebuie

Dacă luați mai multe capsule decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Teysuno

Nu luați doza uitată și nu luați o doză dublă dacă ați uitat să luați o doză. În schimb, continuați să vă luați dozele conform schemei de administrare obișnuite și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați Teysuno

Nu există reacții adverse cauzate de oprirea tratamentului cu Teysuno. În cazul în care luați

medicamente pentru subțierea sângelui sau medicamente anticonvulsivante, oprirea tratamentului cu Teysuno poate face necesară modificarea dozelor acestor medicamente de către medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Teysuno poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși unele simptome sunt cu ușurință identificate ca reacții adverse chiar de către pacienți, pentru a identifica anumite alte simptome este necesar o analiză de sânge. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și vă va explica posibilele riscuri și beneficii ale tratamentului.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) includ:

- **Diaree, greață, vărsături, constipație**
 - Dacă aveți diaree de mai mult de 4 ori pe zi sau în timpul nopții, sau dacă aveți dureri la nivelul gurii care sunt însoțite de diaree, **încetați să luați Teysuno și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**
 - Dacă aveți diaree evitați alimentele bogate în fibre, grăsimi și condimente.
 - Între mese, beți multe lichide pentru a înlocui lichidele pierdute și a preveni deshidratarea, scăderea volumului sanguin și dezechilibrul sărurilor și substanțelor chimice din sânge.
 - Dacă aveți greață și vărsături după ce ați luat o doză de medicament, nu uitați să spuneți acest lucru medicului dumneavoastră. **Nu** luați o altă doză în locul celei pe care ați vărsat-o.
 - Dacă aveți mai mult de două episoade de vărsături în 24 ore, **încetați să luați Teysuno și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**
 - Pentru a ajuta la rezolvarea senzației de greață și a vărsăturilor:
 - Când vă este greață, întindeți-vă la orizontală și respirați adânc
 - Evitați să purtați îmbrăcăminte strâmtă
- **Scăderea numărului de globule roșii, determinând anemie:**
 - Este posibil să aveți simptome cum sunt mâini și picioare reci, paloare, stare de confuzie, oboseală, senzație de lipsă de aer.
 - Dacă aveți oricare dintre simptomele menționate mai sus, încercați să nu munciți prea mult și să dormiți și să vă odihniți îndeajuns.
- **Scăderea numărului de globule albe, determinând creșterea riscului de infecții severe, locale (de exemplu infecții la nivelul gurii, plămânilor, infecții urinare) sau ale sângelui**
 - Este posibil să aveți simptome cum sunt febră, frisoane, tuse, dureri în gât.
 - Dacă aveți febră de 38,5° C sau mai mare, **încetați să luați Teysuno și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**
 - Pentru a preveni infecția, evitați locurile aglomerate, faceți gargară când ajungeți acasă și spălați-vă pe mâini înainte de masă și înainte de și după ce utilizați toaleta.
- **Scăderea numărului de plachete sanguine, determinând creșterea riscului de sângerare:**
 - Dacă aveți sângerări la nivelul pielii, gurii (cauzate de periajul dinților), nasului, tractului respirator, stomacului, intestinului, etc., **încetați să luați Teysuno și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**
 - Pentru a preveni sângerarea, evitați activitățile dificile și activitățile sportive solicitante, pentru a preveni producere de leziuni sau vânătăi. Purtați îmbrăcăminte lejeră pentru a vă proteja pielea. Periați-vă dinții și suflați-vă nasul cu grijă.
- **Pierderea poftei de mâncare (anorexie) poate determina scădere în greutate și deshidratare**
 - Puteți să vă deshidratați dacă nu mâncați și/sau nu beți suficientă apă.
 - Dacă vă deshidratați, puteți avea simptome cum sunt uscăciune a gurii, slăbiciune, uscăciune a pielii, amețală, crampe.
 - Încercați să mâncați mese mici și dese. Evitați alimentele bogate în grăsimi și cu miros puternic. Chiar dacă nu vă este foame, continuați să mâncați atât cât puteți, pentru a menține o bună stare de nutriție.

- Dacă vă simțiți obosit și aveți febră însoțită de pierderea poftei de mâncare, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Tulburări ale nervilor:** puteți simți amorteală, furnicături, durere, senzație anormală, slăbiciune musculară, tremurături sau dificultate în a efectua unele mișcări.
- **Slăbiciune și oboseală,** care pot fi reacții adverse cauzate de alte medicamente.

Reacții adverse frecvente (pot afecta 1 până la 10 din 100 persoane) includ:

- **Nervi:** dureri de cap, amețeală, somnolență, modificări ale gustului
- **Ochi:** probleme oculare, lacrimație crescută sau scăzută, disconfort, tulburări de vedere, boală gravă cu formare de vezicule la nivelul ochilor, care erodează „pielea” de pe suprafața ochiului (eroziune corneană).
- **Ureche:** tulburări de auz
- **Vase de sânge:** tensiune arterială crescută sau scăzută, cheaguri de sânge la nivelul picioarelor și plămânilor
- **Căile respiratorii de la nivelul plămânilor și nasului:** : scurtarea respirației, tuse
- **Intestin și gură:** uscăciune a gurii, leziuni la nivelul gurii, gâtului și esofagului, sughit, durere abdominală, indigestie, inflamație a stomacului sau intestinului, perforație a stomacului, intestinului subțire și intestinului gros.
- **Ficat:** colorarea în galben a albului ochilor și a pielii, modificări ale rezultatelor analizelor de sânge care arată modul în care funcționează ficatul.
- **Piele:** căderea părului, mâncărime, erupție trecătoare pe piele sau dermatită, reacție la nivelul pielii, uscăciune a pielii, reacție de tip mână-picior (durere, umflare și înroșire a mâinilor și/sau picioarelor), porțiuni pigmentate pe piele
- **Rinichi:** scăderea volumului de urină, modificări ale rezultatelor analizelor de sânge care arată modul în care funcționează rinichii, disfuncție și insuficiență renală
- **Altele:** frisoane, scădere în greutate, umflare a anumitor zone și durere musculară și osoasă

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta 1 până la 10 din 1000 persoane) includ:

- **Psihic:** vederea și auzul unor lucruri care nu există în realitate, modificări de personalitate, incapacitatea de a sta nemișcat, confuzie, stare de nervozitate, depresie, disfuncție sexuală
- **Nervi:** modificări ale vocii, incapacitate de a vorbi și de a înțelege cuvintele, tulburări de memorie, mers nesigur, tulburări de echilibru, slăbiciune numai pe o parte a corpului, somnolență, inflamația nervilor, tulburări ale simțului mirosului, disfuncții ale creierului, leșin, pierderea stării de conștiență, accident vascular cerebral, convulsii
- **Ochi:** mâncărimi și înroșire a ochilor, reacții alergice la nivelul ochiului, pleoapă superioară căzută
- **Ureche:** vertij, înfundare a urechilor, disconfort la nivelul urechilor
- **Inimă:** bătăi rapide sau neregulate ale inimii, durere în piept, acumularea unui exces de lichid în jurul inimii, infarct miocardic, insuficiență cardiacă
- **Vase de sânge:** inflamația venelor, bufeuri
- **Căile respiratorii de la nivelul plămânilor și nasului:** secreții nazale, tulburări ale vocii, nas înfundat, roșu în gât, febra fânului
- **Intestin și gură:** lichid în abdomen, boală de reflux gastroesofagian, creșterea secreției salivare, răgâit excesiv, inflamația buzelor, tulburări gastro-intestinale, durere la nivelul gurii, contracții anormale ale mușchilor esofagului, blocaj al stomacului și intestinelor, ulcer la nivelul stomacului, fibroză retroperitoneală, dinți care se fisurează sau se sparg cu ușurință, dificultăți de înghițire, tulburări ale glandelor salivare, hemoroizi
- **Piele:** decolorarea pielii, descuamarea pielii, păr excesiv pe corp, subțierea unghiilor, transpirație excesivă
- **Generale:** înrăutățirea stării generale, creștere în greutate, înroșire și umflare la nivelul locului de injectare, durere și sângerare de cauză canceroasă, insuficiență a mai multor organe
- **Modificări ale rezultatelor analizelor de sânge:** creșterea concentrației zahărului în sânge, creșterea concentrației grăsimilor în sânge, modificări ale timpului de coagulare a sângelui, creșterea numărului de celule sanguine, scăderea sau creșterea concentrației de proteine
- **Altele:** urinare frecventă, sânge în urină, dureri ale gâtului, dureri de spate, încordare sau crampe ale mușchilor, umflarea articulațiilor, disconfort la nivelul membrelor, slăbiciune

musculară, inflamație și durere la nivelul articulațiilor

Reacțiile adverse rare (pot afecta 1 până la 10 din 10000 persoane) și reacțiile adverse foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 din 10000 persoane) includ:

- insuficiență hepatică acută
- infecție la nivelul pancreasului
- distrugere a mușchilor
- pierderea simțului mirosului
- alergii la soare
- coagulare a sângelui și sângerare abundentă
- afectarea „substanței albe” a creierului
- afecțiune gravă cu apariția de vezicule la nivelul pielii, gurii și organelor genitale
- revenirea (reactivarea) infecției cu virus hepatitic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului)

Dacă aveți oricare din reacțiile adverse sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, încetați tratamentul cu Teysuno și spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Teysuno

- A nu se lăsa la vedere și la îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și informații suplimentare

Ce conține Teysuno

- Substanțele active sunt tegafur, gimeracil și oteracil.
Fiecare capsulă conține tegafur 15 mg, gimeracil 4,35 mg și oteracil 11,8 mg (sub formă de monopotasiu).
- Celelalte ingrediente sunt:

Conținutul capsulei: lactoză monohidrat, stearat de magneziu

Învelișul capsulei: gelatină, oxid roșu de fer (E172), dioxid de titan (E 171), laurilsulfat de sodium, talc

Cerneală de inscripționare: oxid roșu de fer (E 172), oxid galben de fer (E 172), Carmin indigo (E

132), ceară de carnauba, șelac alb, gliceril monooleat

Cum arată Teysuno și conținutul ambalajului

Capsulele au un corp opac alb și un capac opac maro, inscripționat cu textul „TC448” cu cerneală de culoare gri.

Fiecare blister conține câte 14 capsule.

Fiecare cutie conține 42 de capsule, 84 de capsule sau 126 de capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

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

tegafur/gimeracil/oteracil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă prezentați orice reacție adversă, spuneți medicului dumneavoastră. Aceasta include orice reacție adversă nementionată în acest prospect. A se vedea punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Teysuno și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Teysuno
3. Cum să luați Teysuno
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Teysuno
6. Conținutul ambalajului și informații suplimentare

1. Ce este Teysuno și pentru ce se utilizează

Teysuno conține substanțele active tegafur gimeracil și oteracil.

Teysuno aparține clasei de medicamente fluoropirimidinice cunoscute sub denumirea de medicamente antineoplazice, care opresc creșterea celulelor canceroase.

Teysuno este prescris de către medici pentru:

- Tratamentul pacienților adulți cu cancer de stomac (gastric) în stadiu avansat și se utilizează în asociere cu cisplatină, un alt medicament anticanceros.
- Tratamentul cancerului intestinului gros și rectului care s-a răspândit (metastazat) și unde nu este posibilă continuarea terapiei cu o altă fluoropirimidină (tratament împotriva cancerului din același grup de medicamente cu Teysuno) din cauza reacțiilor adverse la nivelul pielii de pe mâini și picioare (sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară) sau asupra inimii. La acești pacienți, Teysuno este utilizat ca singur medicament sau în asociere cu alte medicamente anticanceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Teysuno

Nu luați Teysuno:

- dacă sunteți alergic la tegafur, gimeracil, oteracil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerați la punctul 6).
- dacă luați alte medicamente anticanceroase de tip fluoropirimidine cum sunt fluorouracil și capecitabină, sau ați avut reacții adverse severe și neașteptate la fluoropirimidine
- dacă aveți un deficit genetic cunoscut al enzimei dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD)
- dacă știți că nu aveți nicio activitate a enzimei dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD) (deficit total de DPD)
- dacă sunteți gravidă sau alăptați
- aveți tulburări sanguine severe
- aveți o boală de rinichi care necesită dializă
- dacă sunteți tratat acum sau ați fost tratat în ultimele 4 săptămâni cu brivudină ca parte a terapiei herpesului zoster (varicelă sau zona zoster).

Atenționări și precauții

- Înaintea tratamentului cu Teysuno, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- afecțiuni ale sângelui
- afecțiuni ale rinichilor
- probleme cu stomacul și/sau intestinele, cum sunt durere, diaree, vărsături și deshidratare
- tulburări oculare cum sunt uscăciune a ochilor sau lăcrimare abundentă
- o infecție a ficatului actuală sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece medicul dumneavoastră ar putea dori să vă monitorizeze mai atent
- un deficit parțial al activității enzimei dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD)
- un membru al familiei care are deficit parțial sau total al enzimei dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD)

Deficitul de DPD: Deficitul de DPD este o afecțiune genetică neînsoțită în mod normal de probleme de sănătate, cu excepția situației în care utilizați anumite medicamente. Dacă aveți deficit de DPD și luați Teysuno, aveți un risc crescut de reacții adverse severe (enumerate la punctul 4 – Reacții adverse posibile). Se recomandă să vă testați pentru deficitul de DPD înainte de a începe tratamentul. Dacă nu aveți activitate a enzimei, nu trebuie să luați Teysuno. Dacă aveți o activitate redusă a enzimei (deficit parțial), este posibil ca medicul să vă prescrie o doză mai mică. Chiar dacă testul pentru deficitul de DPD este negativ, este posibil să apară reacții adverse severe sau care pun viața în pericol.

Copii și adolescenți

Teysuno nu este recomandat copiilor cu vârsta mai mică de 18 ani.

Alte medicamente și Teysuno

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să luați brivudină (un medicament antiviral pentru tratamentul zonei zoster sau al varicelei) în același timp cu tratamentul cu Teysuno (inclusiv în timpul perioadelor de repaus, când nu luați nicio capsulă de Teysuno).

Dacă ați luat brivudină, trebuie să așteptați cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu brivudină înainte de a începe să luați Teysuno. Vezi și subpunctul „Nu luați Teysuno”.

De asemenea, trebuie să aveți atenție deosebită dacă luați oricare dintre următoarele:

- alte medicamente pe bază de fluoropirimidină, cum este flucitozina, un medicament antifungic. Teysuno nu poate fi înlocuit de niciun alt medicament de tip fluoropirimidină cu administrare orală.
- inhibitori ai izoenzimei CYP2A6 care activează Teysuno, cum sunt tranilcipromină și metoxsalen
- acid folinic (utilizat frecvent în chimioterapie în asociere cu metotrexat)
- medicamente pentru subțierea sângelui: anticoagulante derivate de cumarină, cum este warfarină
- medicamente pentru tratamentul convulsiilor și tremorurilor cum este fenitoină
- medicamente pentru tratamentul gutei cum este alopurinol

Teysuno cu alimente și băuturi

Teysuno trebuie luat cu cel puțin o oră înainte sau după masă.

Sarcina și alăptarea

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Nu trebuie să luați Teysuno dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului cu Teysuno și timp de până la 3 luni după tratament.

Pacienții de sex feminin trebuie să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului cu Teysuno

și timp de până la 6 luni după tratament. Dacă rămâneți gravidă în acest timp trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați dacă luați Teysuno.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Aveți grijă când conduceți vehicule sau folosiți utilaje deoarece Teysuno vă poate face să simțiți obosit, să aveți greață sau să aveți vederea încețoșată. Dacă aveți orice nelămuriri, discutați cu medicul dumneavoastră.

Teysuno conține

Lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a începe să luați acest medicament.

3. Cum să luați Teysuno

Luați întotdeauna Teysuno exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză trebuie să luați, când să o luați și pentru cât timp. Doza dumneavoastră de Teysuno va fi calculată de către medicul dumneavoastră în funcție de înălțimea și greutatea corporală. Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza dacă aveți reacții adverse care sunt prea grave.

Capsulele de Teysuno trebuie înghițite cu apă, cu cel puțin 1 oră înainte sau după masă. Teysuno trebuie luat de două ori pe zi (dimineața și seara).

Pentru tratamentul cancerului de stomac:

Capsulele de Teysuno se administrează, de regulă, timp de 21 de zile, urmate de o perioadă de pauză de 7 zile (când nu se administrează nicio capsulă). Perioada de 28 de zile reprezintă un ciclu de tratament. Ciclurile se repetă.

Teysuno va fi administrat în asociere cu un alt medicament anticanceros denumit cisplatină. Administrarea cisplatinei va fi oprită după 6 cicluri de tratament. Administrarea Teysuno poate continua după oprirea administrării cisplatinei.

Pentru tratamentul cancerului intestinului gros și rectului care s-a răspândit:

Capsulele de Teysuno se administrează, de regulă, timp de 14 de zile, urmate de o perioadă de pauză de 7 zile (când nu se administrează nicio capsulă). Perioada de 21 de zile reprezintă un ciclu de tratament. Ciclurile se repetă.

Teysuno poate fi administrat împreună cu alte medicamente anticanceroase (cisplatină, oxaliplatină, irinotecan sau bevacizumab), în funcție de tratamentul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Teysuno decât trebuie

Dacă luați mai multe capsule decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Teysuno

Nu luați doza uitată și nu luați o doză dublă dacă ați uitat să luați o doză. În schimb, continuați să vă luați dozele conform schemei de administrare obișnuite și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați Teysuno

Nu există reacții adverse cauzate de oprirea tratamentului cu Teysuno. În cazul în care luați medicamente pentru subțierea sângelui sau medicamente anticonvulsivante, oprirea tratamentului cu Teysuno poate face necesară modificarea dozelor acestor medicamente de către medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Teysuno poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși unele simptome sunt cu ușurință identificate ca reacții adverse chiar de către pacienți, pentru a identifica anumite alte simptome este necesar o analiză de sânge. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și vă va explica posibilele riscuri și beneficii ale tratamentului.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) includ:

- **Diaree, greață, vărsături, constipație**
 - Dacă aveți diaree de mai mult de 4 ori pe zi sau în timpul nopții dacă aveți dureri la nivelul gurii care sunt însoțite de diaree, **încetați să luați Teysuno și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**
 - Dacă aveți diaree evitați alimentele bogate în fibre, grăsimi și condimentele.
 - Între mese, beți multe lichide pentru a înlocui lichidele pierdute și a preveni deshidratarea, scăderea volumului sanguin și dezechilibrul sărurilor și substanțelor chimice din sânge.
 - Dacă aveți greață și vărsături după ce ați luat o doză de medicament, nu uitați să spuneți acest lucru medicului dumneavoastră. Nu luați o altă doză în locul celei pe care ați vărsat-o.
 - Dacă aveți mai mult de două episoade de vărsături în 24 ore, **încetați să luați Teysuno și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**
 - Pentru a ajuta la rezolvarea senzației de greață și a vărsăturilor:
 - Când vă este greață, întindeți-vă la orizontală și respirați adânc
 - Evitați să purtați îmbrăcăminte strâmtă
- **Scăderea numărului de globule roșii, determinând anemie:**
 - Este posibil să aveți simptome cum sunt mâini și picioare reci, paloare, stare de confuzie, oboseală, senzație de lipsă de aer.
 - Dacă aveți oricare dintre simptomele menționate mai sus, încercați să nu munciți prea mult și să dormiți și să vă odihniți îndeajuns.
- **Scăderea numărului de globule albe, determinând creșterea riscului de infecții severe, locale (de exemplu infecții la nivelul gurii, plămânilor, infecții urinare) sau ale sângelui**
 - Este posibil să aveți simptome cum sunt febră, frisoane, tuse, dureri în gât.
 - Dacă aveți febră de 38,5° C sau mai mare, **încetați să luați Teysuno și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**
 - Pentru a preveni infecția, evitați locurile aglomerate, faceți gargară când ajungeți acasă și spălați-vă pe mâini înainte de masă și înainte de și după ce utilizați toaleta.
- **Scăderea numărului de plachete sanguine, determinând creșterea riscului de sângerare:**
 - Dacă aveți sângerări la nivelul pielii, gurii (cauzate de periajul dinților), nasului, tractului respirator, stomacului, intestinului, etc., **încetați să luați Teysuno și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**
 - Pentru a preveni sângerarea, evitați activitățile dificile și activitățile sportive solicitante, pentru a preveni producere de leziuni sau vânătăi. Purtați îmbrăcăminte lejeră pentru a vă proteja pielea. Periați-vă dinții și suflați-vă nasul cu grijă.
- **Pierderea poftei de mâncare (anorexie) poate determina scădere în greutate și deshidratare**
 - Puteți să vă deshidratați dacă nu mâncați și/sau nu beți suficientă apă.
 - Dacă vă deshidratați, puteți avea simptome cum sunt uscăciune a gurii, slăbiciune, uscăciune a pielii, amețală, crampe
 - Încercați să mâncați mese mici și dese. Evitați alimentele bogate în grăsimi și cu miros puternic. Chiar dacă nu vă este foame, continuați să mâncați atât cât puteți, pentru a menține o bună stare de nutriție.
 - Dacă vă simțiți obosit și aveți febră însoțită de pierderea poftei de mâncare, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- **Tulburări ale nervilor**
 - o Puteți simți amețeală, furnicături, durere, senzație anormală, slăbiciune musculară, tremurături sau dificultate în a efectua unele mișcări
- **Slăbiciune și oboseală**, care pot fi reacții adverse cauzate de alte medicamente.

Reacții adverse frecvente (pot afecta 1 până la 10 din 100 persoane) includ:

- **Nervi:** dureri de cap, amețeală, somnolență, modificări ale gustului
- **Ochi:** probleme oculare, lacrimație crescută sau scăzută, disconfort, tulburări de vedere, boală gravă cu formare de vezicule la nivelul ochilor, care erodează „pielea” de pe suprafața ochiului (eroziune corneană).
- **Ureche:** tulburări de auz
- **Vase de sânge:** tensiune arterială crescută sau scăzută, cheaguri de sânge la nivelul picioarelor și plămânilor
- **Căile respiratorii de la nivelul plămânilor și nasului:** scurtarea respirației, tuse
- **Intestin și gură:** uscăciune a gurii, leziuni la nivelul gurii, gâtului și esofagului, sughiț, durere abdominală, indigestie, inflamație a stomacului sau intestinului, perforație a stomacului, intestinului subțire și intestinului gros.
- **Ficat:** colorarea în galben a albului ochilor și a pielii, modificări ale rezultatelor analizelor de sânge care arată modul în care funcționează ficatul.
- **Piele:** căderea părului, mâncărime, erupție trecătoare pe piele sau dermatită, reacție la nivelul pielii, uscăciune a pielii, reacție de tip mână-picior (durere, umflare și înroșire a mâinilor și/sau picioarelor), porțiuni pigmentate pe piele
- **Rinichi:** scăderea volumului de urină, modificări ale rezultatelor analizelor de sânge care arată modul în care funcționează rinichii, disfuncție și insuficiență renală
- **Altele:** frisoane, scădere în greutate, umflarea anumitor zone și durere musculară și osoasă

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta 1 până la 10 din 1.000 persoane) includ:

- **Psihic:** vederea și auzul unor lucruri care nu există în realitate, modificări de personalitate, incapacitatea de a sta nemișcat, confuzie, stare de nervozitate, depresie, disfuncție sexuală
- **Nervi:** modificări ale vocii, incapacitate de a vorbi și de a înțelege cuvintele, tulburări de memorie, mers nesigur, tulburări de echilibru, slăbiciune numai pe o parte a corpului, somnolență, inflamația nervilor, tulburări ale simțului mirosului, disfuncții ale creierului, leșin, pierderea stării de conștiință, accident vascular cerebral, convulsii
- **Ochi:** mâncărime și înroșirea ochilor, reacții alergice la nivelul ochiului, pleoapă superioară căzută
- **Ureche:** vertij, înfundarea urechilor, disconfort la nivelul urechilor
- **Inimă:** bătăi rapide sau neregulate ale inimii, durere în piept, acumularea unui exces de lichid în jurul inimii, infarct miocardic, insuficiență cardiacă
- **Vase de sânge:** inflamația venelor, bufeuri
- **Căile respiratorii de la nivelul plămânilor și nasului:** secreții nazale, tulburări ale vocii, nas înfundat, roșu în gât, febra fânului
- **Intestin și gură:** lichid în abdomen, boală de reflux gastroesofagian, creșterea secreției salivare, răgâit excesiv, inflamația buzelor, tulburări gastro-intestinale, durere la nivelul gurii, contracții anormale ale mușchilor esofagului, blocaj al stomacului și intestinelor, ulcer la nivelul stomacului, fibroză retroperitoneală, dinți care se fisurează sau se sparg cu ușurință, dificultăți de înghițire, tulburări ale glandelor salivare, hemoroizi
- **Piele:** decolorarea pielii, descumarea pielii, păr excesiv pe corp, subțierea unghiilor, transpirație excesivă
- **Generale:** înrăutățirea stării generale, creștere în greutate, înroșire și umflare la nivelul locului de injectare, durere și sângerare de cauză cancerosă, insuficiență a mai multor organe
- **Modificări ale rezultatelor analizelor de sânge:** creșterea concentrației zahărului în sânge, creșterea concentrației grăsimilor în sânge, modificări ale timpului de coagulare a sângelui, creșterea numărului de celule sanguine, scăderea sau creșterea concentrației de proteine
- **Altele:** urinare frecventă, sânge în urină, dureri ale gâtului, dureri de spate, încordare sau crampe ale mușchilor, umflarea articulațiilor, disconfort la nivelul membrelor, slăbiciune

musculară, inflamație și durere la nivelul articulațiilor

Reacțiile adverse rare (pot afecta 1 până la 10 din 10.000 persoane) și reacțiile adverse foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 din 10000 persoane) includ:

- insuficiență hepatică acută
- infecție la nivelul pancreasului
- distrugere a mușchilor
- pierderea simțului mirosului
- alergie la soare
- coagularea sângelui și sângerare abundentă
- afectarea „substanței albe” a creierului
- afecțiune gravă cu apariția de vezicule la nivelul pielii, gurii și organelor genitale
- revenirea (reactivarea) infecției cu virus hepatitic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului)

Dacă aveți oricare din reacțiile adverse sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, încetați tratamentul cu Teysuno și spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Teysuno

- A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Teysuno după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesita condiții speciale de păstrare.
- Medicamentul Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și informații suplimentare

Ce conține Teysuno

- Substanțele active sunt tegafur, gimeracil și oteracil.
Fiecare capsulă conține tegafur 20 mg, gimeracil 5,8 mg și oteracil 15,8 mg (sub formă de monopotasiu).
- Celelalte ingrediente sunt:

Conținutul capsulei: lactoză monohidrat, stearat de magneziu

Învelișul capsulei: gelatină, dioxid de titan (E171), lauril sulfat de sodiu, talc

Cerneală de inscripționare: oxid de roșu fer (E 172), oxid de galben fer (E 172), Carmin indigo (E 132), ceară de carnauba, șelac alb, gliceril monooleat

Cum arată Teysuno și conținutul ambalajului

Capsulele au un corp opac alb și un capac opac alb, inscripționat cu textul „TC442” de culoare gri.

Fiecare blister conține câte 14 capsule.

Fiecare cutie conține 42 de capsule sau 84 de capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.