PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg tegafuru, 4,35 mg gimeracilu a 11,8 mg oteracilu (vo forme monodraselného).

Pomocná látka so známym účinkom
Každá tvrdá kapsula obsahuje 70,2 mg monohydrátu laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Kapsula má nepriehľadné biele telo a nepriehľadný hnedý vrchnák s vtlačeným šedým nápisom „TC448“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Teysuno je indikované dospelým:
- na liečbu pokročilej rakoviny žalúdka, keď sa podáva v kombináciis cisplatinou (pozri časť 5.1).
- ako monoterapia alebo v kombinácii s oxaliplatinou alebo irinotekánom, s bevacizumabom alebo bez neho, na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u ktorých nie je možné pokračovať v liečbe iným fluórpyrimidínom v dôsledku syndrómu “ruka-noha” alebo kardiovaskulárnej toxicity, ktorá sa vyvinula pri adjuvantnej liečbe alebo liečbe metastatického ochorenia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Teysuno má predpísať len kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti v liečení pacientov s rakovinou pomocou cytostatík.

Pacientom majú byť ambulantne predpísané antiemetiká a antidiaroiká.

Ak sa telesná hmotnosť pacienta zvýši alebo zníži o ≥ 10 % v porovnaní s hmotnosťou použitou na predchádzajúci výpočet plochy povrchu tela (body surface area, BSA) a táto zmena zjavne nesúvisí s retenciou tekutín, musí sa prepočítať pacientova hodnota BSA a následne sa musí dávka Teysuna zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Dávkovanie

Pokročilý karcinóm žalúdka pri liečbe v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná štandardná dávka Teysuna podávaného v kombinácii s cisplatinou je 25 mg/m^2 (vyjadrené ako obsah tegafuru) dva razy denne, ráno a večer, počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka (= 1 liečebný cyklus). Tento liečebný cyklus sa opakuje každé 4 týždne.

Štandardné a znížené dávky Teysuna a cisplatiny sú uvedené v tabuľke 1 a výpočty dávok Teysuna podľa plochy povrchu tela (body surface area, BSA), podávaného v kombinácii s cisplatinou, sú uvedené v tabuľke 2.

Odporúčaná dávka cisplatiny je pri tomto režime 75 mg/m^2 vo forme intravenóznej infúzie podávanej jedenkrát každé 4 týždne. Podávanie cisplatiny sa má prerušiť po 6 cykloch bez toho, aby sa vysadil Teysuno. Ak sa podávanie cisplatiny preruší pred uplynutím 6 cyklov, môže sa v monoterapii Teysunom pokračovať, keď sú splnené kritériá pre opätovné začatie liečby.

Pacienti liečení Teysunom v kombinácii s cisplatinou majú byť starostlivo monitorovaní a majú sa často podrobovať laboratórnym testom, zahrňujúcim hematológiu, funkciu pečene, funkciu obličiek a sérové elektrolyty. Liečba sa má prerušiť, ak sa pozoruje progresia choroby alebo neprijateľná toxicita. Hyperhydratácia pred liečbou – pozri súhrn charakteristických vlastností (SPC) cisplatiny.

Dávky Teysuna pri pokročilom karcinóme žalúdka

Tabuľka 1: Štandardné dávky a zníženia dávok povolené pre Teysuno a/alebo cisplatinu pri pokročilom karcinóme žalúdka

Liek	**Štandardná dávka (mg/m^2)**		**1. zníženie dávky (mg/m^2)**		**2. zníženie dávky (mg/m^2)**
Teysuno	25[a]	→	20[a]	→	15[a]
a/alebo					
cisplatina	75	→	60	→	45
[a] Vyjadrené ako obsah tegafuru.					

Výpočty dávky Teysuna pri pokročilom karcinóme žalúdka

Tabuľka 2: Výpočty štandardných a znížených dávok podľa plochy povrchu tela (m^2) pri pokročilom karcinóme žalúdka

Dávka Teysuna	**Každá dávka v mg (každé dávkovanie)[a]**	**Celková denná dávka v mg[a]**	**Počet kapsúl pre každú dávku (2 dávky/deň)**	
Štandardná dávka[a]: 25 mg/m^2			**15 mg kapsula[a] (hnedá/biela)**	**20 mg kapsula[a] (biela)**
BSA ≥ 2,30 m^2	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m^2	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m^2	30	60	2	0
Prvé zníženie dávky[a]: na 20 mg/m^2				
BSA ≥ 2,13 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m^2	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m^2	20	40	0	1
Druhé zníženie dávky[a]: na 15 mg/m^2				
BSA ≥ 2,17 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m^2	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m^2	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m^2	15	30	1	0
Počítajte BSA na 2 desatinné miesta. [a] Vyjadrené ako obsah tegafuru.				

Ako monoterapia alebo v kombinácii s oxaliplatinou alebo irinotekánom, s bevacizumabom alebo bez neho, pri metastatickom kolorektálnom karcinóme na liečbu pacientov, u ktorých nie je možné pokračovať v liečbe iným fluórpyrimidínom v dôsledku syndrómu "ruka-noha" (hand-foot syndrome, HFS) alebo kardiotoxicity.

Navrhovaná dávka pri monoterapii metastatického kolorektálneho karcinómu (mCRC) je 30 mg/m^2 dvakrát denne v období 1. až 14. dní s týždňovou prestávkou (± bevacizumab 7,5 mg/kg v 1. deň). Pri kombinovanej liečbe (s oxaliplatinou alebo irinotekánom) sa odporúča 25 mg/m^2 dvakrát denne v období 1. až 14. dní s následnou týždňovou prestávkou.

Dávky Teysuna pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Tabuľka 3a: Štandardné dávky a zníženia dávok povolené pre monoterapiu Teysunom pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Liek	**Štandardná dávka (mg/m^2)**		**1. zníženie dávky (mg/m^2)**		**2. zníženie dávky (mg/m^2)**
Teysuno	30[a]	→	25[a]	→	20[a]
[a] Vyjadrené ako obsah tegafuru.					

Tabuľka 3b: Štandardné dávky a zníženia dávok povolené pre kombinovanú liečbu Teysunom pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Liek	**Štandardná dávka (mg/m^2)**		**1. zníženie dávky (mg/m^2)**
Teysuno	25[a]	→	20[a,e]
a/alebo			
oxaliplatina[b,c,d]	130	→	100[e]
irinotekán[c,d]	150-225[f]	→	g
[a] Vyjadrené ako obsah tegafuru. [b] Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. Oncology. 2011;81(2):65-72. [c] Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. Acta Oncol. 2016;55(7):881-885. [d] Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. *Manuscript Submitted 2021.* [e] Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):376-388. [f] Zatiaľ čo najlepšia dávka irinotekánu nie je známa a používa sa v kombinácii s Teysunom v rozmedzí 150 – 225 mg/m^2, najrelevantnejšia skúsenosť pochádza z dávkovania irinotekánu 180 – 200 mg/m^2 [g] Nie je možné vydať žiadne odporúčanie a zníženie dávky bude závisieť od začiatočnej dávky			

Výpočty dávky Teysuna pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Tabuľka 4: Výpočty štandardných a znížených dávok podľa plochy povrchu tela (m^2) pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Dávka Teysuna	**Každá dávka v mg (každé dávkovanie)[a]**	**Celková denná dávka v mg[a]**	**Počet kapsúl pre každú dávku (2 dávky/deň)**	
Štandardná dávka[a]: 30 mg/m^2			**15 mg kapsula[a] (hnedá/biela)**	**20 mg kapsula[a] (biela)**
BSA ≥ 2,30 m^2	70	140	2	2
BSA = 2,10 – 2,29 m^2	65	130	3	1
BSA = 1,90 – 2,09 m^2	60	120	0	3
BSA = 1,70 – 1,89 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,50 – 1,69 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,30 – 1,49 m^2	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m^2	35	70	1	1
Prvé zníženie dávky[a]: na 25 mg/m$^{2\#}$				

BSA ≥ 2,30 m^2	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m^2	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m^2	30	60	2	0
Druhé zníženie dávky[a]: na 20 mg/m^2				
BSA ≥ 2,13 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m^2	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m^2	20	40	0	1
Počítajte BSA na 2 desatinné miesta. [a] Vyjadrené ako obsah tegafuru. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93 # 25 mg/m^2 je štandardná dávka v prípade kombinovanej liečby s oxaliplatinou alebo irinotekánom				

Úpravy dávkovania počas liečby

Všeobecné poznámky

Toxicita v dôsledku podávania Teysuna sa má zvládnuť symptomatickou liečbou a/alebo prerušením liečby alebo znížením dávky. Pacienti užívajúci Teysuno majú byť informovaní o rizikách a majú byť poučení, aby sa spojili so svojím lekárom ihneď, ako sa objaví stredne ťažká alebo ťažká toxicita.

Dávky, ktoré sa vynechali kvôli toxicite, sa nenahradzujú, a ak pacient vracia po užití dávky, táto dávka sa nemá nahradiť.

Ak sa dávka Teysuna raz znížila, nemá sa znovu zvýšiť.

Kritéria pre úpravu dávky Teysuna

Úpravy dávky kvôli toxicite sa majú vykonať podľa tabuliek 1, 3, 5, 6 a 7. V prípade toxicity sa môžu aplikovať maximálne dve po sebe nasledujúce zníženia dávok pre každý liek, ako je to popísané v tabuľke 1 pre pokročilý karcinóm žalúdka a v tabuľke 3 pre metastatický kolorektálny karcinóm. Každé zníženie dávky má za následok 20 – 25 % zníženie dávky.

V prípade pokročilého karcinómu žalúdka, pozri tabuľku 2, kde sú uvedené podrobnosti týkajúce sa počtu kapsúl Teysuna, ktoré sa majú podať pri každej hladine dávkovania.

V prípade metastatického kolorektálneho karcinómu, pozri tabuľku 4, kde sú uvedené podrobnosti týkajúce sa počtu kapsúl Teysuna, ktoré sa majú podať pri každej hladine dávkovania. Minimálne kritériá pre pokračovanie v liečbe Teysunom, pozri v tabuľke 8.

Úpravy dávky Teysuna kvôli toxicite, keď sa podáva v kombinácii s cisplatinou, možno uskutočniť dvomi spôsobmi.

Počas 4-týždňového liečebného cyklu

Teysuno sa má podávať iba v 1. až 21. deň každého cyklu, t.j. liek sa nemá podávať v 22. až 28. deň cyklu. Dni liečby, počas ktorých bol liek vynechaný kvôli toxicite, sa nemajú nahradiť.

Počas liečebného cyklu sa má upraviť dávka každého jednotlivého lieku, ktorý je považovaný za príčinu toxicity, samozrejme, ak je takéto odlíšenie možné. Ak sú oba lieky považované za príčinu toxicity, alebo sa nedajú odlíšiť ich účinky, potom sa má znížiť dávkovanie oboch liekov podľa odporúčaného plánu znižovania dávky.

Na začiatku následných liečebných cyklov

Ak je buď kvôli Teysunu alebo cisplatine indikovaný odklad liečby, potom sa má odložiť podanie oboch liekov, až kým sa nesplnia podmienky pre opätovný začiatok podávania oboch liekov, pokiaľ podávanie jedného z liekov nebolo definitívne zastavené.

Úpravy dávky Teysuna kvôli nežiaducim reakciám vo všeobecnosti s výnimkou hematologických a obličkových toxicít

Tabuľka 5: Plán znižovania dávky Teysuna kvôli toxicitám súvisiacim s liečbou vo všeobecnosti, s výnimkou hematologických a obličkových toxicít

Stupne toxicity[a]	**Zmeny dávky Teysuna v rámci 21-dňového liečebného cyklu**	**Úprava dávky Teysuna pre nasledujúcu dávku/nasledujúci cyklus**
1. stupeň		
Každý výskyt	Zachovať liečbu na rovnakej úrovni dávok	Žiadna
2. stupeň[b,c]		
Každý výskyt	Prerušiť liečbu až do nultého alebo 1. stupňa	Žiadna
3. alebo vyšší stupeň[c]		
Prvý výskyt	Prerušiť liečbu až do nultého alebo 1. stupňa	Znížiť hladinu dávky oproti predchádzajúcej hladine o 1
Druhý výskyt	Prerušiť liečbu až do nultého alebo 1. stupňa	Znížiť hladinu dávky oproti predchádzajúcej hladine o 1
Tretí výskyt	Zastaviť liečbu	Zastaviť liečbu

[a] Podľa Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0 [Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce príhody (CTCAE) programu na vyhodnotenie liečby rakoviny, Národný onkologický ústav USA, verzia 3.0].
[b] U 2. stupňa s nauzeou a/alebo vracaním sa má antiemetická terapia optimalizovať ešte pred dočasným prerušením podávania Teysuna.
[c] Podľa lekárovho uváženia môže pacient pokračovať v liečbe bez zníženia dávky alebo prerušenia kvôli nežiaducim reakciám (bez ohľadu na ich stupeň), ak lekár usúdi, že je nepravdepodobné, aby sa tieto účinky zmenili na závažné alebo ohrozujúce život pacienta (napr. alopécia, zmeny v sexuálnych funkciách a suchá koža).

Úpravy dávok kvôli obličkovým toxicitám

Klírens kreatinínu (CrCl) sa musí stanoviť pre každý cyklus ešte pred začiatkom liečby v deň 1.

Tabuľka 6: Úprava dávky Teysuna a cisplatiny podľa hodnôt klírensu kreatinínu na začiatku liečebného cyklu

Klírens kreatinínu	**Úprava dávky Teysuna na začiatku liečebného cyklu**	**Úprava dávky cisplatiny na začiatku liečebného cyklu**
≥ 50 ml/min	Žiadna úprava dávky	Žiadna úprava dávky
30 až 49 ml/min	Začiatok liečby na hladine dávkovania zníženej o jednu	Začiatok liečby cisplatinou so znížením dávky o 50 % oproti predchádzajúcemu cyklu
< 30 ml/min[a]	Prerušenie liečby až pokiaľ sa nedosiahne kritérium pre jej pokračovanie (≥ 30 ml/min) a potom sa začne s liečbou na hladine dávkovania zníženej o jednu	Prerušenie liečby cisplatinou až pokiaľ sa nedosiahne kritérium pre pokračovanie v liečbe (≥ 30 ml/min) a potom sa začne s liečbou pri 50 % znížení dávky oproti predchádzajúcemu cyklu

[a] Liečba pacientov s CrCl <30 ml/min sa neodporúča, ak prínosy liečby liekom Teysuno jednoznačne neprevažujú nad rizikami. Odporúčaný postup, pozri *"Úpravy dávky u osobitných skupín pacientov / Porucha funkcie obličiek"*.

Úpravy dávok kvôli hematologickým toxicitám

Tabuľka 7: Hematologické toxicity, kvôli ktorým sa má liečba Teysunom prerušiť

Jednotky	Neutrofily	Trombocyty	Hemoglobín	Modifikácia dávky Teysuna
IU	< 0,5 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l	4,0 mmol/l	Prerušenie liečby dovtedy, kým sa nedosiahne kritérium pre jej pokračovanie (pozri tabuľku 8) a potom sa pokračuje v dávkovaní na hladine zníženej o jednu.

Kritériá pre pokračovanie liečby Teysunom

Tabuľka 8: Minimálne kritériá pre pokračovanie liečby Teysunom po prerušení v dôsledku toxicity

Nehematologické	Hematologické
Východisková hodnota alebo 1. stupeň	Počet trombocytov ≥ 100 x 10^9/l
Vypočítaný klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min[a]	Neutrofily ≥ 1,5 x 10^9/l
	Hemoglobín ≥ 6,2 mmol/l
CrCl sa musí vypočítať na začiatku každého cyklu pred začiatkom liečby Teysunom v deň 1.	
[a] Liečba pacientov s CrCl <30 ml/min sa neodporúča, ak prínosy liečby liekom Teysuno jednoznačne neprevažujú nad rizikami. Odporúčaný postup, pozri *„Úpravy dávky u osobitných skupín pacientov / Porucha funkcie obličiek"*.	

Úpravy dávky u osobitných skupín pacientov

Porucha funkcie obličiek

- Ľahká porucha funkcie obličiek (CrCl 51 až 80 ml/min)

  U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava štandardnej dávky (pozri časť 5.2).

- Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 až 50 ml/min)

  Odporúčaná štandardná dávka u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek je 20 mg/m^2 dva razy denne) (vyjadrené ako obsah tegafuru) (pozri časti 4.8 a 5.2).

- Ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl menej ako 30 ml/min)

  Hoci u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa dá pri dávke 20 mg/m^2 jedenkrát denne predpokladať približne podobná denná expozícia 5-FU ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek pri dávke 30 mg/m^2 dvakrát denne (pozri časť 5.2), podávanie lieku Teysuno sa neodporúča, ak prínosy jednoznačne neprevažujú nad rizikami, z dôvodu pravdepodobne vyššej incidencie nežiaducich účinkov krvného a lymfatického systému (pozri časť 4.4 and 4.8).

  Nie sú k dispozícii žiadne údaje o podávaní lieku Teysuno pacientom s koncovým štádiom ochorenia obličiek, ktoré vyžaduje dialýzu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Pri oboch indikáciách sa neodporúča u 70-ročných a starších pacientov žiadna úprava štandardnej dávky (pozri časť 4.8).

U starších, citlivejších pacientov, v prípade metastatického kolorektálneho karcinómu a **v prípade, že nie je možné pokračovať v liečbe iným fluórpyrimidínom z dôvodu syndrómu "ruka-noha" alebo v dôsledku kardiotoxicity,** je odporúčaná dávka 20 mg/m^2 (vyjadrená ako obsah tegafuru) dvakrát denne, ráno a večer, počas 14 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka v kombinácií so zníženou dávkou oxaliplatiny (100 mg/m^2 v 1. deň 3-týždňového cyklu).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene pri oboch indikáciách sa neodporúča žiadna úprava štandardnej dávky (pozri časť 5.2).

Etnická príslušnosť

U pacientov ázijského etnika pri oboch indikáciách sa neodporúča žiadna úprava štandardnej dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Teysuna u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Z tohto dôvodu sa Teysuno nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Kapsuly sa užívajú ústami, zapíjajú sa vodou, najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 1 hodinu po jedle (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na ktorékoľvek z liečiv (tegafur, gimeracil a oteracil) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažké a neočakávané reakcie na liečbu fluórpyrimidínom v anamnéze.
- Známy úplný nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD) (pozri časť 4.4).
- Gravidita a dojčenie.
- Ťažká supresia kostnej drene (ťažká leukopénia, neutropénia alebo trombocytopénia – pozri časť 4.2, tabuľku 7).
- Pacienti s koncovým štádiom ochorenia obličiek, ktoré si vyžaduje dialýzu.
- Súbežné podávanie iných fluórpyrimidínov s Teysunom.
- Nedávna alebo súbežná liečba brivudínom (pozri časti 4.4 a 4.5 pre liekovú interakciu).
- Kontraindikácie u cisplatiny, oxaliplatiny, irinotekánu a bevacizumabu, pozri príslušné SmPC.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Medzi toxicity, ktoré obmedzujú dávkovanie, patrí hnačka a dehydratácia. Väčšina nežiaducich reakcií je reverzibilná a dá sa zvládnuť symptomatickou liečbou, prerušeniami dávkovania a zníženiami dávok.

Supresia kostnej drene

Supresia kostnej drene súvisiaca s liečbou, vrátane neutropénie, leukopénie, trombocytopénie, anémie a pancytopénie bola zaznamenaná u pacientov liečených Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Pacienti s nízkym počtom bielych krviniek majú byť starostlivo monitorovaní kvôli infekcii a riziku iných komplikácií neutropénie a liečení podľa medicínskej indikácie (napr. antibiotikami, faktormi, ktoré stimulujú rast kolónií granulocytov [granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF]). U pacientov s nízkym počtom trombocytov je zvýšené riziko krvácania a majú byť starostlivo monitorovaní. Dávka sa má upraviť tak, ako sa odporúča v časti 4.2.

Reaktivácia hepatitídy B
Podávanie Teysuna prenášačom vírusu hepatitídy B, pacientom negatívnym na HBc antigén a pacientom pozitívnym na anti-HBc protilátky alebo pacientom negatívnym na HBs antigén a pacientom pozitívnym na anti-HBs protilátky, môže mať za následok reaktiváciu hepatitídy typu B.

Pred začiatkom liečby Teysunom majú byť pacienti testovaní na HBV infekciu. Pacientov s pozitívnou serológiou na hepatitídu B (vrátane tých, ktorí majú aktívne ochorenie) je potrebné konzultovať s odborníkmi na choroby pečene a na liečbu hepatitídy B pred začiatkom liečby a pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby. U prenášačov HBV, ktorí potrebujú liečbu Teysunom, sa musia počas liečby dôkladne monitorovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV a odporúčajú sa následné vyšetrenia funkcie pečene, ako aj vírusových markerov.

Hnačka

Pacienti s hnačkou majú byť starostlivo monitorovaní a v prípade dehydratácie sa im má zabezpečiť náhrada tekutín a elektrolytov. Podľa indikácie je potrebné podať profylaktickú liečbu hnačky. Akonáhle sa hnačka objaví, je nutné včas začať s protihnačkovou terapiou (napr. loperamidom) a intravenóznymi tekutinami/elektrolytmi. Ak sa objaví hnačka 2. alebo vyššieho stupňa a ak symptómy pretrvávajú napriek primeranej liečbe, má sa liečba prerušiť/dávka upraviť.

Dehydratácia

Dehydratácii a akýmkoľvek súvisiacim poruchám elektrolytov sa má predchádzať alebo sa majú korigovať už pri nástupe. Pacienti s anorexiou, asténiou, nauzeou, vracaním, hnačkou, stomatitídou a gastrointestinálnou obštrukciou majú byť starostlivo monitorovaní kvôli príznakom dehydratácie. Dehydratácia sa má zvládnuť dôrazne – pomocou rehydratácie alebo inými vhodnými opatreniami. Ak sa vyskytne dehydratácia 2. alebo vyššieho stupňa, liečba sa má okamžite prerušiť a dehydratácia upraviť. V liečbe sa nemá pokračovať, kým sa dehydratácia a jej príčiny neupravia alebo nie sú pod náležitou kontrolou. Keď sa prejavia nežiaduce reakcie, dávky sa majú podľa potreby upraviť (pozri časť 4.2).

Obličková toxicita

Liečba Teysunom v kombinácii s cisplatinou môže byť spojená s prechodným znížením rýchlosti glomerulárnej filtrácie, ktorá je zapríčinená predovšetkým predobličkovými (prerenálnymi) faktormi (napr. dehydratáciou, nerovnováhou elektrolytov atď.) Nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa, ako je zvýšená hladina kreatinínu v krvi, znížený klírens kreatinínu, toxická nefropatia a akútne zlyhanie obličiek boli zaznamenané u pacientov, ktorým sa Teysuno podávalo v kombinácii s cisplatinou (pozri časť 4.8). Na detekciu včasných zmien funkcie obličiek počas liečby je nutné dôkladne monitorovať obličkové parametre (napr. kreatinín v sére, CrCl). Ak sa spozoruje zhoršenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie, dávka Teysuna a/alebo cisplatiny sa má prispôsobiť podľa tabuľky 6 a majú sa prijať vhodné podporné opatrenia (pozri časť 4.2).

Dehydratácia a hnačka môžu zvýšiť riziko obličkovej toxicity u cisplatiny. Na zníženie rizika obličkovej toxicity, ktoré je spojené s liečbou cisplatinou, je nutná hyperhydrácia (forsírovanou diurézou) podľa SmPC cisplatiny.

Gimeracil zvyšuje expozíciu 5-fluóruracilu (5-FU) inhibíciou DPD, primárneho enzýmu pre

metabolizáciu 5-FU. Gimeracil sa primárne vylučuje obličkami (pozri časť 5.2), takže u pacientov s insuficienciou obličiek sa renálny klírens gimeracilu zníži a expozícia 5-FU sa zvýši. Keď sa zvýši expozícia 5-FU, možno predpokladať, že sa zvýšia toxicity súvisiace s liečbou (pozri časť 5.2).

Ťažká porucha funkcie obličiek
Podávanie lieku Teysuno sa neodporúča, ak prínosy jednoznačne neprevažujú nad rizikami, z dôvodu pravdepodobne vyššej incidencie nežiaducich účinkov krvného a lymfatického systému možnosti neočakávanej vyššej expozícii 5-FU v dôsledku fluktuácie renálnych funkcií u týchto pacientov (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Očná toxicita

Najčastejšie poruchy oka súvisiace s liečbou u pacientov v štúdiách v Európe/Spojených štátoch amerických (EU/USA) liečených Teysunom v kombinácii s cisplatinou boli poruchy slzenia (8,8 %) vrátane zvýšeného slzenia, suchého oka a nadobudnutej dakryostenózy (pozri časť 4.8).

Väčšina očných reakcií vymizne alebo sa zlepší prerušením podávania lieku a správnou liečbou (instilácia umelých sĺz, antibiotické očné kvapky, implantácia sklených alebo silikónových trubičiek do slzných bodov alebo kanálikov a/alebo používanie okuliarov namiesto kontaktných šošoviek). Je nutné usilovať sa o zabezpečenie včasnej detekcie očných reakcií, vrátane včasných oftalmologických konzultácií v prípade akýchkoľvek pretrvávajúcich alebo videnie obmedzujúcich očných symptómov, ako je slzenie alebo rohovkové symptómy.

Očné poruchy pozorované pri liečbe cisplatinou, pozri SmPC cisplatiny.

Kumarínové antikoagulanciá

U pacientov, ktorým sa podávajú kumarínové antikoagulanciá, sa musí dôsledne monitorovať ich antikoagulačná odpoveď (medzinárodne normalizovaný pomer pre protrombínový čas [International Normalized Ratio, INR] alebo protrombínový čas [prothrombin time, PT]) (pozri časť 4.5). Použitie kumarínového antikoagulancia v klinických skúšaniach bolo u pacientov liečených Teysunom spojené so zvýšeným INR a gastrointestinálnym krvácaním, sklonom ku krvácaniu, hematúriou a anémiou.

Brivudín

Brivudín sa nesmie súbežne podávať s Teysunom. Po tejto liekovej interakcii s kapecitabínom boli hlásené fatálne prípady. Medzi ukončením liečby brivudínom a začiatkom liečby Teysunom musia uplynúť minimálne 4 týždne. Liečba brivudínom sa môže začať 24 hodín po poslednej dávke Teysuna (pozri časti 4.3 a 4.5).
V prípade náhodného podania brivudínu pacientom, ktorí sú liečení Teysunom, je potrebné prijať účinné opatrenia na zníženie toxicity Teysuna. Odporúča sa okamžité prijatie do nemocnice. Majú sa začať všetky opatrenia na prevenciu systémových infekcií a dehydratácie.

Induktory DPD

Ak by sa induktor DPD podával súbežne s Teysunom, expozícia 5-FU by možno nedosiahla hladinu účinnosti. Keďže v súčasnosti nie sú známe induktory DPD, interakcia medzi induktorom DPD a Teysunom sa nedá vyhodnotiť.

Nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD):
Aktivita DPD obmedzuje rýchlosť katabolizmu 5-fluóruracilu (pozri časť 5.2). U pacientov s nedostatkom DPD preto existuje zvýšené riziko toxicity súvisiacej s fluórpyrimidínmi vrátane stomatitídy, hnačky, zápalu slizníc, neutropénie a neurotoxicity.

Toxicita súvisiaca s nedostatkom DPD zvyčajne nastáva počas prvého cyklu liečby alebo po zvýšení dávky.

Úplný nedostatok DPD

Úplný nedostatok DPD je zriedkavý (postihuje 0,01 – 0,5 % populácie belochov). Pacienti s úplným nedostatkom DPD sú vystavení vysokému riziku život ohrozujúcej alebo fatálnej toxicity a nesmú byť liečení Teysunom (pozri časť 4.3).

Čiastočný nedostatok DPD

Odhaduje sa, že čiastočný nedostatok DPD postihuje 3 – 9 % populácie belochov. Pacienti s čiastočným nedostatkom DPD sú vystavení zvýšenému riziku závažnej a potenciálne život ohrozujúcej toxicity. Pre zníženie tejto toxicity sa má zvážiť zníženie začiatočnej dávky. Nedostatok DPD sa má považovať za parameter, ktorý sa má zohľadniť spolu s inými bežnými opatreniami na zníženie dávky. Zníženie začiatočnej dávky môže mať vplyv na účinnosť liečby. Ak sa závažná toxicita nevyskytla, nasledujúce dávky môžu byť zvýšené pri pozornom sledovaní.

Vyšetrenie nedostatku DPD

Vyšetrenie fenotypu a/alebo genotypu pred začiatkom liečby Teysunom sa odporúča napriek nejasnostiam týkajúcim sa optimálnych vyšetrovacích metód pred liečbou. Majú sa zvážiť príslušné klinické odporúčania.

Ak sa nevyšetril nedostatok DPD pred začiatkom liečby, vyšetrenie sa odporúča u pacientov, u ktorých sa zvažuje zmena liečby na Teysuno z iného fluórpyrimidínu kvôli syndrómu "ruka-noha" alebo kardiovaskulárnej toxicite, aby sa zistilo, či fenotyp a/alebo genotyp DPD mohol zohrávať úlohu pri vzniku toxicity súvisiacej s iným fluórpyrimidínom.

Genotypová charakterizácia nedostatku DPD
Vyšetrenie prítomnosti zriedkavých mutácií génu DPYD pred liečbou môže identifikovať pacientov s nedostatkom DPD.

Štyri varianty DPYD, konkrétne c.1905+1G>A [tiež známe ako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3 môžu spôsobiť úplný nedostatok alebo zníženie enzymatickej aktivity DPD. So zvýšeným rizikom závažnej alebo život ohrozujúcej toxicity môžu súvisieť aj iné zriedkavé varianty.

Je známe, že niektoré homozygotné a kombinované heterozygotné mutácie v lokuse génu DPYD (napr. kombinácie štyroch variantov s najmenej jednou alelou c.1905+1G>A alebo c.1679T>G) spôsobujú úplný alebo takmer úplný nedostatok enzymatickej aktivity DPD.

U pacientov s určitými heterozygotnými variantmi DPYD (vrátane variantov c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) bolo preukázané zvýšené riziko závažnej toxicity počas liečby fluórpyrimidínmi.

Frekvencia výskytu heterozygotného genotypu c.1905+1G>A v géne DPYD u pacientov bielej rasy je približne 1 %; 1,1 % pre variant c.2846A>T; 2,6 – 6,3 % pre variant c.1236G>A/HapB3 a 0,07 – 0,1 % pre variant c.1679T>G.

Údaje o frekvencii výskytu štyroch variantov DPYD v iných populáciách ako v populácii bielej rasy sú obmedzené. Štyri varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) sa v súčasnosti považujú za prakticky absentujúce v populácii afrického (afroamerického) alebo ázijského pôvodu.

Fenotypová charakterizácia nedostatku DPD
Na fenotypovú charakterizáciu nedostatku DPD sa pred liečbou odporúča stanovenie plazmatických hladín uracilu (U) ako endogénneho substrátu DPD.
Zvýšené koncentrácie uracilu pred liečbou sú spojené so zvýšeným rizikom toxicity. Napriek nejasnostiam ohľadom hraničných hodnôt uracilu definujúcich úplný a čiastočný nedostatok DPD, sa má hladina uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml považovať za ukazovateľ čiastočného nedostatku DPD a má byť spájaná so zvýšeným rizikom toxicity fluórpyrimidínov. Hladina uracilu v krvi

≥ 150 ng/ml sa má považovať za ukazovateľ úplného nedostatku DPD a má byť spájaná s rizikom život ohrozujúcej alebo fatálnej toxicity fluórpyrimidínov.

Mikrosatelitná instabilita (MSI)

Teysuno doposiaľ nebolo študované u pacientov s rakovinou žalúdka s MSI. Spojenie medzi citlivosťou na 5-FU a MSI u pacientov s rakovinou žalúdka nie je jasná a spojenie medzi Teysunom a MSI u rakoviny žalúdka je neznáme.

Intolerancia/malabsorpcia glukózy/galaktózy

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú tento liek užívať.

Ostatné perorálne fluórpyrimidíny

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúšania, ktoré by porovnávali Teysuno s ostatnými perorálnymi zlúčeninami 5-FU. Teysuno sa preto nemôže použiť ako náhrada za iné lieky obsahujúce 5-FU.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie dospelých a pediatrických pacientov.

Brivudín

Pozorovala sa klinicky významná lieková interakcia medzi brivudínom a fluórpyrimidínmi (napr. kapecitabínom, 5-fluóruracilom a tegafurom) vyplývajúca z inhibície dihydropyrimidíndehydrogenázy navodenej brivudínom. Táto interakcia vedie k vyššej toxicite fluórpyrimidínu a môže byť fatálna. Z toho dôvodu sa brivudín nesmie podávať súbežne s Teysunom (pozri časti 4.3 a 4.4). Medzi ukončením liečby brivudínom a začiatkom liečby Teysunom musia uplynúť minimálne 4 týždne. Liečba brivudínom sa môže začať 24 hodín po poslednej dávke Teysuna.

Iné fluórpyrimidíny

Súbežné podávanie iných fluórpyrimidínov, ako kapecitabín, 5-FU, tegafur alebo flucytozín môže viesť k ďalším toxicitám a je kontraindikované. Medzi podaním Teysuna a iných fluórpyrimidínov sa odporúča minimálne 7-dňové obdobie na vyplavenie. Obdobie na vyplavenie, popísané v SmPC iných fluórpyrimidínových liekov sa má uskutočniť vtedy, ak sa Teysuno bude podávať následne po iných fluórpyrimidínových liekoch.

Inhibítory CYP2A6

Keďže CYP2A6 je hlavný enzým zodpovedný za konverziu tegafuru na 5-FU, je nutné vyhýbať sa súbežnému podávaniu známeho inhibítora CYP2A6 a Teysuna, pretože by sa mohla znížiť účinnosť Teysuna (pozri časť 5.2).

Folinát/kyselina folínová

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom použití kyseliny folínovej s Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Avšak metabolity folinátu/kyseliny folínovej vytvoria ternárnu štruktúru s tymidylátsyntázou a fluórdeoxyuridínmonofosfátom (FdUMP), čím sa potenciálne zvýši cytotoxicita 5-FU. Odporúča sa opatrnosť, nakoľko je známe, že kyselina folínová zvyšuje aktivitu 5-FU.

Nitroimidazoly, vrátane metronidazolu a mizonidazolu

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom použití nitromidazolov s Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Avšak nitromidazoly môžu znížiť klírens 5-FU, a tým zvýšiť plazmatické hladiny 5-FU.

Odporúča sa opatrnosť, nakoľko súbežné podávanie môže zvýšiť toxicitu Teysuna.

Metotrexát

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom použití metotrexátu s Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Avšak polyglutamátový metotrexát inhibuje tymidylátsyntázu a dihydrofolátreduktázu, čím potenciálne zvyšuje cytotoxicitu 5-FU. Odporúča sa opatrnosť, nakoľko súbežné podávanie môže zvýšiť toxicitu Teysuna.

Klozapín

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom použití klozapínu s Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Avšak v dôsledku možných prídavných farmakodynamických účinkov (myelotoxicita) sa odporúča opatrnosť, nakoľko súbežné podávanie môže zvýšiť riziko a závažnosť hematologickej toxicity Teysuna.

Cimetidín

Nie sú dostupné žiadne údaje o súbežnom použití cimetidínu s Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Avšak súbežné podávanie môže znížiť klírens, a tým zvýšiť plazmatické hladiny 5-FU. Odporúča sa opatrnosť, nakoľko súbežné podávanie môže zvýšiť toxicitu Teysuna.

Kumarínové antikoagulans

Teysuno zvýšil účinnosť kumarínového antikoagulans. Odporúča sa opatrnosť, nakoľko súbežné podávanie Teysuna a liečby kumarínovým antikoagulans môže zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Fenytoín

Fluórpyrimidíny môžu zvýšiť koncentráciu fenytoínu v plazme, keď sa podávajú súbežne s fenytoínom, čo zvyšuje toxicitu fenytoínu. Pri súbežnom podávaní Teysuna a fenytoínu sa odporúča časté monitorovanie hladín fenytoínu v krvi/plazme. Ak je indikovaná úprava dávky fenytoínu, má sa postupovať podľa SmPC fenytoínu. Ak sa objaví toxicita spojená s fenytoínom, majú prijať vhodné opatrenia.

Iné

Na základe predklinických údajov môže alopurinol znížiť protinádorovú aktivitu v dôsledku potlačenia fosforylácie 5-FU. Preto je nutné vyhnúť sa jeho súbežnému podávaniu s Teysunom.

Jedlo

Podanie Teysuna s jedlom znížilo expozíciu oteracilu a gimeracilu, s výraznejším účinkom u oteracilu ako u gimeracilu (pozri časť 5.2). Kapsuly sa majú užiť s vodou najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 1 hodinu po ňom (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku treba poučiť, aby sa počas liečby týmto liekom vyhli otehotneniu.

U mužov sa musia prijať antikoncepčné opatrenia počas liečby Teysunom, ako aj počas 3 mesiacov po jej ukončení.
U žien sa musia prijať antikoncepčné opatrenia počas liečby Teysunom, ako aj počas 6 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita

Teysuno je počas gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3). Zaznamenalo sa niekoľko kazuistík abnormalít plodu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Podobne, ako u iných fluórpyrimidínov, podávanie Teysuna zvieratám spôsobilo embryoletalitu a teratogenitu (pozri časť 5.3). Ak pacientka otehotnie počas užívania Teysuna, liečba sa má prerušiť a musí sa jej vysvetliť potenciálne riziko pre plod. Treba zvážiť genetické poradenstvo.

Dojčenie

Teysuno je počas dojčenia kontraindikované (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa Teysuno alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie Teysuna alebo jeho metabolitov do mlieka (podrobnosti pozri v časti 5.3).

Nedá sa vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Dojčenie sa musí počas liečby Teysunom prerušiť.

Fertilita

O účinku Teysuna v kombinácii s cisplatinou na ľudskú fertilitu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Podľa predklinických štúdií sa Teysuno nejaví, že by ovplyvňovalo samčiu alebo samičiu plodnosť potkanov (pozri časť 5.3).

Účinky cisplatiny na plodnosť, graviditu a laktáciu, pozri SmPC cisplatiny.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Teysuno má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, nakoľko únava, závrat, rozmazané videnie a nauzea sú časté nežiaduce reakcie Teysuna v kombinácii s cisplatinou.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Teysuna v kombinácii s cisplatinou sa zakladá predovšetkým na údajoch klinickej štúdie uskutočnenej s 593 pacientmi s pokročilou rakovinou žalúdka liečených týmto režimom. Okrem toho sú k dispozícii údaje po uvedení lieku na trh, zozbierané od viac ako 866 000 ázijských (hlavne japonských) pacientov.

U 593 pacientov liečených Teysunom v kombinácii s cisplatinou, boli najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (3. alebo vyššieho stupňa s výskytom najmenej 10 %): neutropénia, anémia a únava.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií podľa frekvencie sa používajú nasledujúce označenia: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). Frekvencie veľmi častých, častých a menej častých nežiaducich reakcií sú od 593 pacientov liečených Teysunom v kombinácii s cisplatinou v klinických skúšaniach. Frekvencie lekársky relevantných zriedkavých a veľmi zriedkavých nežiaducich reakcií sú stanovené na základe hlásení po uvedení lieku na trh od 866 000 pacientov v Ázii (väčšinou Japoncov) liečených terapiou založenou na Teysune. Každá položka je uvedená v kategórii s jej najčastejším výskytom a nežiaduce reakcie sa uvádzajú v skupinách frekvencií v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 9: Nežiaduce účinky zaznamenané podľa klesajúcej závažnosti v jednotlivých skupinách frekvencií

Trieda orgánových systémov[a]	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé/Veľmi zriedkavé**
Infekcie a nákazy			Neutropenická sepsa, septický šok, sepsa, infekcia, pneumónia, bakterémia, infekcia dýchacieho traktu, infekcia horných dýchacích ciest, akútna pyelonefritída, infekcia močových ciest, faryngitída, nazofaryngitída, rinitída, zubná infekcia, kandidóza, orálny herpes, paronychia, furunkul	Reaktivácia hepatitídy typu B
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Krvácanie nádoru, nádorová bolesť	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia, leukopénia, anémia, trombocyto-pénia	Febrilná neutropénia, lymfopénia,	Pancytopénia, predĺžený protrombínový čas, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer, hypoprotrombinémia, skrátenie protrombínového času, granulocytóza, leukocytóza, eozinofília, lymfocytóza, zníženie počtu monocytov, zvýšenie počtu monocytov, trombocytémia	Roztrúsená intravaskulárna koagulácia
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť	
Poruchy endokrinného systému			Nadobličkové krvácanie	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Dehydratácia, hypokaliémia, hyponatriémia, hypokalciémia, hypomagneziémia, hypoalbuminémia, hyperkaliémia	Hyperglykémia, zvýšené hodnoty alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšené hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi, hypofosfatémia, hypermagneziémia, dna, hypoproteinémia, hyperglobulinémia, hyperlipidémia, znížený perorálny príjem	
Psychické poruchy		Insomnia	Stav zmätenosti, nepokoj, porucha osobnosti, halucinácie, depresia, úzkosť, znížené libido, sexuálna inhibícia	
Poruchy nervového systému	Periférna neuropatia	Závrat, bolesť hlavy, dysgeuzia	Cerebrovaskulárna príhoda, infarkt mozočku, cerebrovaskulárna porucha, kŕče, ischemická mŕtvica, synkopa, hemiparéza, afázia, ataxia, metabolická encefalopatia, strata vedomia, akustická neuritída, porucha pamäti, porucha rovnováhy, somnolencia, tremor, ageuzia, parosmia, pocit pálenia, mravčenie	Leukoencefalo-patia, anosmia

Trieda orgánových systémov[a]	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé/Veľmi zriedkavé
Poruchy oka		Porucha videnia, porucha slzotvorby, konjunktivitída, porucha rohovky [b]	Alergia oka, pokles viečka, erytém očného viečka	
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu, hluchota	Vertigo, kongescia ucha, diskomfort ucha	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zlyhanie srdca, akútny infarkt myokardu, perikardiálny výpotok, fibrilácia predsení, angina pectoris, fibrilácia srdca, tachykardia, palpitácie	
Poruchy ciev		Hypotenzia, trombóza hlbokých žíl, hypertenzia	Trombóza bedrovej tepny, hypovolemický šok, žilová trombóza končatín, trombóza, sčervenanie, žilová trombóza panvy, tromboflebitída, flebitída, povrchová flebitída, ortostatická hypotenzia, hematóm, hyperémia, nával horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe, epistaxa, čkanie, kašeľ	Pľúcna embólia, krvácanie z dýchacieho traktu, záťažové dyspnoe, faryngolaryngálna bolesť, rinorea, faryngálny erytém, alergická rinitída, dysfónia, produktívny kašeľ, kongescia nosa	Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinál-neho traktu	Hnačka, vracanie, nauzea, zápcha	Gastrointestinálne krvácanie, stomatitída, gastrointestinálny zápal, flatulencia, bolesť brucha, dysfágia, abdominálny diskomfort, dyspepsia, sucho v ústach	Gastrointestinálna perforácia, ezofagitída, gastrointestinálna infekcia, ileus, gastrointestinálna obštrukcia, ascites, edém pier, ezofagálny spazmus, žalúdkový vred, gastroezofagálny reflux, refluxná gastritída, retroperitoneálna fibróza, gastrointestinálna porucha, análne krvácanie, hemoroidy, hypersekrécia slín, grganie, porucha slinnej žľazy, cheilitída, aerofágia, eruktácia, glosodýnia, bolesť úst, krehkosť zubov	Akútna pankreatitída, terminálna ileitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		Hyperbilirubinémia, zvýšená hladina alanínamino-transferázy, zvýšená hladina aspartátamino-transferázy	Abnormálny funkčný pečeňový test, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	Akútne zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie, vyrážka, hyperpigmentácia kože, suchá koža, pruritus, alopécia	Exfoliatívna vyrážka, odlupovanie kože, nekrolytický migrujúci erytém, krvavý pľuzgier, alergická dermatitída, kožná reakcia, dermatitída podobná akné, erytém, zvýšený sklon k modrinám, purpura, hyperhidróza nočné potenie, atrofia nechtov, porucha pigmentácie, zmena sfarbenia kože, hypertrichóza	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitívna reakcia, porucha nechtov
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Muskuloskeletová bolesť	Svalové spazmy, artralgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, bolesť krku, bolesť kostí, opuch kĺbov, diskomfort končatín, napäté svalstvo, svalová slabosť	Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest		Zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie, zvýšená hladina močoviny v krvi	Toxická nefropatia, oligúria, hematúria, poškodenie obličiek, polakizúria, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, znížená hladina kreatinínu v krvi	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Erektilná dysfunkcia, citlivosť prsníkov, bolesť bradaviek	

Trieda orgánových systémov[a]	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé/Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava, asténia	Zápal sliznice, pyrexia, zníženie hmotnosti, periférny edém, zimnica	Multiorgánové zlyhávanie, stav zníženej výkonnosti, bolesť, edém, bolesť hrudníka, diskomfort hrudníka, generalizovaný edém, opuch tváre, miestny opuch, lokalizovaný edém, zvýšenie hmotnosti, včasné nasýtenie, pocit chladu, reakcie v mieste podania injekcie, nauzea	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Kontúzia, chyba v medikácii	

[a] Nežiaduce reakcie z triedy orgánových systémov „Laboratórne a funkčné vyšetrenia“ boli znovu pridelené do klinicky vhodných tried orgánových systémov podľa ich cieľového orgánu.
Rozdielne výrazy preferované MedDRA, ktoré sa považovali za klinicky podobné, boli zoskupené pod jediný výraz.
[b]vrátane chyby epitelu rohovky, erózie rohovky, lézie rohovky, zákalu rohovky, perforácie rohovky, keratitídy, bodkovanej keratitídy, ulceróznej keratitídy, deficiencia limbálnych kmeňových buniek, zníženej ostrosti zraku, porucha zraku, zahmleného videnia.

Iné klinické štúdie s Teysunom v kombinácii s cisplatinou

Hoci štúdie Teysuna v kombinácii s cisplatinou, ktoré sa vykonali v Japonsku, používali dávky a dávkovacie schémy, ktoré sa líšia od tohto režimu, bezpečnostný profil vyplývajúci z týchto štúdií bol podobný, pričom najčastejšími toxicitami boli hematologické a gastrointestinálne toxicity, únava a anorexia.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh u pacientov s rakovinou žalúdka

Bezpečnostný profil Teysuna získaný z bezpečnostnej štúdie po uvedení lieku na trh, ktorá sa vykonala v Japonsku zúčastnilo sa jej 4 177 pacientov liečených Teysunom pre pokročilú rakovinu žalúdka, bol vo všeobecnosti podobný profilu, ktorý sa pozoroval u tohto režimu a v japonských registračných štúdiách (t. j. hlavné toxicity boli: leukocytopénia, anorexia a nauzea/vracanie).

Bezpečnosť lieku Teysuno u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u ktorých nie je možné pokračovať v liečbe iným fluórpyrimidínom v dôsledku syndrómu “ruka-noha” alebo kardiovaskulárnej toxicity

V podskupine 53 pacientov s mCRC, v rámci kohortovej štúdie s 200 pacientmi s rôznymi solídnymi nádormi, mohla väčšina týchto pacientov s mCRC (92 %), u ktorých sa počas chemoterapie založenej na kapecitabíne alebo 5-FU vyvinula kardiotoxicita, bezpečne prejsť na S-1 a pokračovať v liečbe, pričom rekurentná kardiotoxicita (stupeň 1) sa pozorovala u 8 %. Ďalšie nežiaduce účinky počas liečby S-1 v tejto podskupine zahŕňali hematologickú toxicitu 3. - 4. stupňa u 8 % a nehematologické nežiaduce účinky 2. - 4. stupňa u 36 % (neuropatia 15 %, infekcia 7 %, tromboembolická príhoda 6 %, hnačka 4 %, nauzea 2 %, syndróm ruka-noha 2 %).
V retrospektívnej kohortovej štúdii s 47 pacientmi s metastatickým kolorektálnym karcinómom z holandského registra kolorektálneho karcinómu (PLCRC), **ktorí prešli na S-1 z dôvodu** kapecitabínom vyvolaného syndrómu “ruka-noha” **(n=36)** alebo kardiotoxicity **(n=10), sa závažnosť HFS počas liečby S-1 znížila alebo úplne ustúpila a u žiadneho z 10 pacientov, ktorí prešli na S-1 z dôvodu kardiálnych nežiaducich účinkov, nebol zaznamenaný prípad recidívy kardiotoxicity.**

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Očná toxicita

Termíny pre očné toxicty súvisiace s liečbou boli kombinované nasledovne. Jediná nežiaduca reakcia 3. alebo vyššieho stupňa bola znížená zraková ostrosť.

- Porucha zraku zahŕňa nežiaduce reakcie, ako rozmazané videnie, diplopia, fotopsia, znížená zraková ostrosť a slepota.
- Porucha slzenia zahŕňa nežiaduce reakcie, ako zvýšené slzenie, suché oko a nadobudnutá dakryostenóza.
- Porucha oka zahŕňa nežiaduce reakcie, ako očný pruritus, očná hyperémia, podráždenie oka,

porucha oka a pocit cudzieho telesa v očiach.

Neuropatia

Centrálna a periférna neuropatia bola zaznamenaná u pacientov liečených Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Výraz periférna neuropatia zahŕňa nasledujúce zaznamenané nežiaduce reakcie: periférna senzorická neuropatia, parestézia, hypestézia, periférna neuropatia, polyneuropatia, neurotoxicita a dysestézia.

Osobitné populácie

Starší pacienti (pozri časť 4.2)

Porovnanie bezpečnosti medzi 71 pacientmi vo veku ≥ 70 rokov (starší pacienti) a 450 pacientmi vo veku < 70 rokov, ktorí boli liečení Teysunom v kombinácii s cisplatinou v štúdii FLAGS preukázalo, že výskyt všetkých nežiaducich reakcií 3. alebo vyššieho stupňa (62 % oproti 52 %), všetkých závažných nežiaducich reakcií (30 % oproti 19 %) a podiel predčasných odstúpení zo štúdie kvôli nežiaducim účinkom oboch liekov – Teysuna a cisplatiny (21 % oproti 12 %) sa javí byť vyšší u pacientov vo veku ≥ 70 rokov. Farmakokinetická analýza populácie preukázala, že expozícia 5-FU mala tendenciu zvyšovať sa s vekom, no rozsah zvýšenia sa nachádzal v rámci individuálnej variability. Tieto zmeny podmienené vekom súvisia so zmenami vo funkcii obličiek, stanovenej pomocou klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2).

Pohlavie

Medzi mužmi (n = 382) a ženami (n = 139) v štúdii FLAGS neboli klinicky relevantné rozdiely v bezpečnosti.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 5.2)

Porovnanie 218 pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek na začiatku (CrCl 51 až 80 ml/min) s 297 pacientmi s normálnou funkciou obličiek na začiatku (CrCl > 80 ml/min) liečenými Teysunom v kombinácii s cisplatinou v štúdii FLAGS naznačilo, že medzi pacientmi s ľahkou poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek nie sú žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti.

V štúdii, ktorá sa uskutočnila u pacientov s poruchou funkcie obličiek boli vo všetkých cykloch a vo všetkých skupinách najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami hnačka (57,6 %), nauzea (42,4 %), vracanie (36,4 %), únava (33,3 %) a anémia (24,2 %). V tejto štúdii sa 7 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek liečilo 20 mg/m^2 lieku Teysuno dvakrát denne, pričom 7 pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek dostávalo Teysuno 20 mg/m^2 raz denne. V 1. cykle neboli pozorované žiadne toxicity limitujúce dávku u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek. Incidencia nežiaducich príhod porúch krvi a lymfatického systému, ktoré boli pozorované vo všetkých cykloch, bola 28,6 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a 44,4 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka pre jedného pacienta v skupine s ťažkým poškodením bola na začiatku 12. cyklu znížená na 13,2 mg/m^2 raz denne kvôli nežiaducej reakcii (hnačka 2. stupňa) v 11. cykle.

Pediatrická populácia
Neuskutočnili sa žiadne štúdie s Teysunom samotným alebo v kombinácii s cisplatinou u pediatrických pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia jednorazová dávka Teysuna, akú niekto užil, bola 1 400 mg. U tohto pacienta sa vyvinula leukopénia (3. stupeň). Prejavy zaznamenaného akútneho predávkovania zahŕňajú nauzeu, vracanie, hnačku, mukozitídu, gastrointestinálne podráždenie, krvácanie, supresiu krvnej drene a zlyhávanie dýchania. Lekárske zvládnutie predávkovania musí zahŕňať obvyklé terapeutické a podporné medicínske intervencie zamerané na úpravu prítomných klinických prejavov a na predchádzanie ich možným komplikáciám.

V prípade predávkovania nie je k dispozícii žiadne známe antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antimetabolity, ATC kód: L01BC53.
Mechanizmus účinku
Teysuno je perorálny fluórpyrimidínový liek proti rakovine. Teysuno je kombinácia fixných dávok troch liečiv – tegafuru, ktorý sa po absorpcii mení na 5-FU – látka proti rakovine, gimeracilu, inhibítora dihydropyrimidí dehydrogenázy (DPD), ktorého úlohou je zabrániť degradácii 5-FU v tele, a oteracilu, inhibítora orotátfosforybozyltransferázy (OPRT), ktorý znižuje účinnosť 5-FU v normálnej gastrointestinálnej sliznici. Kombinácia tegafuru, gimeracilu a oteracilu bola nastavená v molárnom pomere 1:0,4:1 ako optimum pre zachovanie expozície 5-FU, a tým aj udržanie protinádorovej účinnosti, pričom znižuje toxicitu spojenú so samotným 5-FU.

Tegafur je prekurzor 5-FU s dobrou perorálnou biologickou dostupnosťou. Po perorálnom podaní sa tegafur postupne mení *in vivo* na 5-FU, najmä enzymatickou aktivitou CYP2A6 v pečeni. 5-FU sa metabolizuje v pečeni enzýmom DPD. 5-FU sa aktivuje v bunkách fosforyláciou na svoj aktívny metabolit 5-fluórdeoxyuridínmonofosfát (FdUMP). FdUMP a redukovaný folát sa viažu na tymidylátsyntázu, čo vedie k tvorbe ternárneho komplexu, ktorý inhibuje syntézu DNA. Navyše 5-fluóruridíntrifosfát (FUTP) sa inkorporuje do RNA, kde zapríčiňuje narušenie funkcií RNA.

Gimeracil inhibuje metabolizmus 5-FU tým, že reverzibilne a selektívne inhibuje DPD, ktorý je primárnym metabolickým enzýmom pre 5-FU, takže vyššie plazmatické koncentrácie 5-FU sa dosahujú podaním nižšej dávky tegafuru.

Po perorálnom podaní sa oteracil distribuuje vo vysokých koncentráciách do normálnych tkanív gastrointestinálneho traktu, zatiaľ čo značne nižšie koncentrácie sa v štúdiách na zvieratách pozorovali v krvi a nádorovom tkanive.

Farmakodynamické účinky

V štúdii stupňovania dávok, v ktorej sa porovnávala tolerabilita 5-FU u Teysuna a tegafuru + gimeracilu (nie oteracilu), sa nedala za neprítomnosti oteracilu dosiahnuť v skupine tegafur + gimeracil dávkovacia hladina 25 mg/m^2, nakoľko sa vyskytli toxicity limitujúce dávku (hnačka 3. stupňa u 2 pacientov a kardio-respiračná zástava u 1 pacienta). Farmakokinetický profil 5-FU bol podobný za prítomnosti aj absencie oteracilu.

Priemerná maximálna koncentrácia 5-FU v plazme (C_{max}) a hodnoty plochy pod krivkou koncentrácia - čas (AUC) boli približne 3-krát vyššie po podaní Teysuna, než po podaní samotného tegafuru, a to napriek 16-krát nižšej dávke Teysuna (50 mg tegafuru) v porovnaní so samotným tegafurom (800 mg) a tieto hodnoty sa prisudzujú inhibícii DPD gimeracilom. Maximálna plazmatická koncentrácia uracilu sa pozorovala po 4 hodinách s návratom na východziu úroveň počas približne 48 hodín po podaní dávky, čo naznačuje reverzibilitu inhibície DPD gimeracilom.

Štúdia účinku Teysuna na repolarizáciu srdca, vykonaná u pacientov s pokročilou rakovinou žalúdka zodpovedala definícii negatívnej štúdie podľa smerníc Medzinárodnej konferencie o harmonizácii (International Conference on Harmonisation ,ICH). Medzi absolútnymi hodnotami intervalu QTcF

alebo zmenami východzích hodnôt a maximálnou plazmatickou koncentráciou zložiek Teysuna sa nezistil konzistentný vzťah.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia fázy I stanovila aktuálny režim vyhodnotením skupín s Teysunom a cisplatinou s 30 mg/m^2 a 60 mg/m^2 (zistené toxicity limitujúce dávku [dose-limiting toxicities, DLT] boli: únava, hnačka a dehydratácia), 25 mg/m^2 a 60 mg/m^2, a 25 mg/m^2 a 75 mg/m^2. Napriek chýbajúcim DLT v poslednej skupine sa dávka cisplatiny nezvýšila za hranicu 75 mg/m^2.

V štúdii fázy III – FLAGS – nebol počas 1. cyklu zjavný vzťah medzi AUC 5-FU (skupina Teysunom/cisplatinou) a koncentráciou 5-FU (skupina s 5-FU/cisplatinou) a výsledkami účinnosti, ako celkové prežitie (overall survival, OS) alebo prežitia bez progresie ochorenia (progression-free survival, PFS).

Vykonala sa štúdia fázy I na vyhodnotenie farmakokinetiky zložiek lieku Teysuno a ich metabolitov u onkologických pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. V tejto štúdii sa protinádorová aktivita merala najlepšou celkovou odpoveďou nádoru. U väčšiny (70,4 %) pacientov bola najlepšou odpoveďou stabilizácia ochorenia (Stabilné ochorenie) (podľa hodnotenia skúšajúceho na základe kritérií RECIST) a u 29,6 % pacientov bola najlepšou odpoveďou ochorenia progresia ochorenia (Progresívne ochorenie). V prvom cykle liečby neboli pozorované žiadne toxicity limitujúce dávku.

Pokročilá rakovina žalúdka

Výsledky multicentrickej, mnohonárodnostnej (s výnimkou Ázie), randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej klinickej štúdie fázy III (FLAGS) podporujú použitie Teysuna v kombinácii s cisplatinou v liečbe pacientov s pokročilou rakovinou žalúdka. V tejto štúdii bolo 521 pacientov randomizovaných na liečbu Teysunom (25 mg/m^2 perorálne dva razy denne počas 21 dní, po ktorých nasledovala 7-dňová prestávka) a cisplatinou (75 mg/m^2 podaných formou intravenóznej infúzie raz za 4 týždne), a 508 pacientov bolo randomizovaných na liečbu 5-FU (1 000 mg/m^2/24 h podaných formou kontinuálnej intravenóznej infúzie v 1. – 5. deň, čo sa zopakovalo každé 4 týždne) a cisplatinou (100 mg/m^2 formou intravenóznej infúzie v 1. deň, čo sa zopakovalo každé 4 týždne). Charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Demografické a východzie charakteristiky pacientov v štúdii FLAGS

	Teysuno + cisplatina 75 mg/m^2 (n = 521)	**5-FU + cisplatina 100 mg/m^2 (n = 508)**
Pohlavie, n (%)		
Muži	382 (73)	347 (68)
Ženy	139 (27)	161 (32)
Vek, roky		
Medián (rozmedzie)	59 (18 – 83)	60 (20 – 85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
Belosi	447 (86)	438 (86)
Černosi alebo afroameričania	5 (1,0)	7 (1,4)
Ázijci	4 (0,8)	4 (0,8)
Americkí indiáni alebo domorodí obyvatelia Aljašky	4 (0,8)	6 (1,2)
Iní	61 (12)	53 (10)
Stav výkonnosti (ECOG), n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokalizácia primárnej lézie, n (%)		
Žalúdok	438 (84)	417 (82)
Gastroezofagálny prechod	82 (16)	88 (17)
Obe miesta	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatická choroba, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥ 2 metastatické miesta	340 (65)	327 (64)

Pokiaľ ide o primárny koncový bod celkového prežitia, Teysuno v kombinácii s cisplatinou nebol horší ako 5-FU v kombinácii s cisplatinou (pozri tabuľku 9). V čase primárnej analýzy bol medián dĺžky sledovania, čo sa týka celkového prežitia v celom analyzovanom súbore údajov, 18,3 mesiaca.

Tabuľka 11: Celkové prežitie a prežitie bez progresie ochorenia v štúdii FLAGS

	Teysuno + cisplatina		**5-FU + cisplatina**		
Koncový bod Populácia	**n**	**Medián [95 % IS] mesiacov**	**n**	**Medián [95 % IS] mesiacov**	**Pomer rizík [95 % IS]**
Celkové prežtie					
Podľa liečebného zámeru (intent-to-treat)	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Celý analyzovaný súbor	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Prežitie bez progresie ochorenia					
Celý analyzovaný súbor	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

IS = interval spoľahlivosti, Celý analyzovaný súbor = všetci randomizovaní, liečení pacienti, analyzovaní ako alokovaní (primárna analýza populácie)

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Teysunom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre adenokarcinóm žalúdka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Metastatický kolorektálny karcinóm po zmene liečby na Teysuno, keď nebolo možné pokračovať v liečbe iným fluoropyrimidínom v dôsledku syndrómu "ruka-noha" alebo kardiovaskulárnej toxicity.

V rámci európskej kohortovej štúdie s 200 pacientmi, ktorí z dôvodu kardiotoxicity prešli z liečby založenej na 5-FU alebo kapecitabíne na pokračujúcu liečbu založenú na Teysune, existuje podskupina pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (n=53). V tejto mCRC podskupine bola väčšina pacientov (92 %) schopná bezpečne prejsť na Teysuno a pokračovať v liečbe bez ohľadu na kombinácie liečby, pričom recidíva kardiotoxicity sa pozorovala u 8 % (všetky 1. stupňa). Pri tejto zmene liečby bolo 100 % pacientov schopných dokončiť plánovanú chemoterapiu. Okrem toho, u pacientov s CRC s metastatickým ochorením bol medián celkového prežívania 26 mesiacov (95 % IS 22 - 31) s 5-ročným prežívaním predstavujúcim 12 %.

V retrospektívnej kohortovej štúdii s 47 pacientmi s metastatickým kolorektálnym karcinómom z holandského registra kolorektálneho karcinómu (PLCRC), ktorí prešli na liečbu S-1 v dôsledku syndrómu "ruka-noha" vyvolaného kapecitabínom (n=36) alebo kardiotoxicity (n=10), bol medián času od začiatku liečby kapecitabínom do prvej zdokumentovanej progresie ochorenia po začatí liečby s S-1 414 dní (95 % interval spoľahlivosti 332-568 dní).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) jednorazovej a viacnásobnej dávky Teysuna v kombinácii s cisplatinou sa hodnotila v troch štúdiách. Uskutočnilo sa osemnásť doplňujúcich FK štúdií s použitím relevantných režimov ako monoterapie. Všetky štúdie sa uskutočnili u pacientov s rakovinou.

Absorpcia

Po podaní jednorazovej dávky 50 mg Teysuna (vyjadrenej ako obsah tegafuru) u ľudí (približne 30 mg/m^2 na základe plochy povrchu tela s hodnotou 1,56 až 2,10 m^2 u typického pacienta, n = 14), medián t_{max} zložiek Teysuna – tegafur, gimeracil a oteracil – bol 0,5; 1,0 a 2,0 hodiny v uvedenom poradí a priemer ± štandardná odchýlka (SD) $AUC_{0\text{-}inf}$ a C_{max} boli 14 595 ± 4 340 ng.h/ml a 1 762 ± 279 ng/ml pre tegafur, 1 884 ± 640 ng.h/ml a 452 ± 102 ng/ml pre gimeracil, 556 ± 281 ng.h/ml a 112 ± 52 ng/ml pre oteracil. Medián t_{max} pre 5-FU bol 2,0 hodiny a priemerná

AUC_{0-inf} a C_{max} bola 842 ± 252 ng.h/ml a 174 ± 58 ng/ml. Hladiny tegafuru, gimeracilu, oteracilu a 5-FU boli kvantifikovateľné počas 10 hodín po podaní dávky. Po podaní dávok 30 mg/m^2 sa podmienky rovnovážneho stavu pre tegafur, gimeracil a oteracil dosiahli najneskôr v 8. deň.

Po podaní viacnásobných dávok (30 mg/m^2, vyjadrených ako obsah tegafuru, dva razy denne počas 14 dní, n = 10), medián t_{max} tegafuru, gimeracilu a oteracilu bol 0,8; 1,0 a 2,0 hodiny v uvedenom poradí a príslušný priemer ± SD $AUC_{(0-12h)}$ a C_{max} boli 19 967 ± 6 027 ng.h/ml a 2 970 ± 852 ng/ml pre tegafur, 1 483 ± 527 ng.h/ml a 305 ± 116 ng/ml pre gimeracil a 692 ± 529 ng.h/ml a 122 ± 82 ng/ml pre oteracil. Medián t_{max} pre 5-FU bol 2,0 hodiny a priemerná $AUC_{(0-12h)}$ a C_{max} boli 870 ± 405 ng.h/ml a 165 ± 62 ng/ml v uvedenom poradí.

Podanie Teysuna v stave sýtosti viedlo k zníženej AUC_{0-inf} oteracilu o približne 71 % a gimeracilu o približne 25 % vo vzťahu k podaniu nalačno. Súbežné podanie inhibítora protónovej pumpy (proton pump inhibitor, PPI) znížilo účinok potravy na farmakokinetický profil oteracilu, no nie v dostatočnom rozsahu na to, aby celkom anulovalo účinok potravy. AUC_{0-inf} 5-FU sa znížila za podmienok sýtosti oproti užitiu nalačno o 15 % a expozícia tegafuru sa pôsobením potravy nezmenila (čím sa demonštrovala absencia účinku potravy).

Priemerná AUC_{0-inf} a C_{max} bola pre 5-FU približne 3-krát väčšia po podaní Teysuna (50 mg vyjadrených ako obsah tegafuru) než po podaní samotného tegafuru (800 mg), zatiaľ čo hodnoty AUC_{0-inf} a C_{max} pre metabolit 5-FU, α-fluór-β-alanín (FBAL), boli približne 15- až 22-krát nižšie po podaní Teysuna, než po podaní tegafuru.

Oteracilová zložka Teysuna neovplyvnila farmakokinetické profily 5-FU, tegafuru, gimeracilu, FBALu alebo uracilu. Gimeracilová zložka neovplyvnila farmakokinetický profil tegafuru.

Distribúcia

Väzba oteracilu, gimeracilu, 5-FU a tegafuru na bielkoviny bola 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % a 52,3 % v uvedenom poradí. Väzba na bielkoviny v ľudskom sére nezávisela od koncentrácie – pre oteracil, gimeracil a 5-FU v rozpätí od 0,1 do 1,0 µg/ml a v rozpätí 1,2 až 11,8 µg/ml pre tegafur.

Nie sú k dispozícii klinické údaje o distribúcii rádioaktívne značkených zložiek Teysuna. Hoci nie sú k dispozícii intravenózne údaje pre Teysuno u ľudí, distribučný objem sa dá zhruba odhadnúť z údajov o zdanlivom distribučnom objeme a exkrécii močom ako 16 l/m^2 pre tegafur, 17 l/m^2 pre gimeracil a 23 l/m^2 pre oteracil.

Biotransformácia

Hlavná metabolická dráha tegafuru je premena na 5-FU prostredníctvom CYP2A6 v pečeni, pričom gimeracil bol v homogenáte ľudskej pečene (frakcia S9) s lítiovou soľou adenozín-3'-fosfát-5'-fosfosulfátu (PAPS; je to kofaktor sulfotransferázy) alebo nikotínamidadeníndinukleotidfosfátom (NADPH) stabilný. Podľa výsledkov štúdií *in vitro* sa časť oteracilu prostredníctvom žalúdkovej tekutiny neenzymaticky degraduje na 5-azauracil (5-AZU) a potom sa v tráviacom trakte mení na kyselinu kyanurovú (cyanuric acid, CA). 5-AZU a CA neinhibujú enzýmovú aktivitu OPRT. Vzhľadom na nízku permeabilitu sa v pečeni metabolizuje len malé množstvo oteracilu.

Hodnotenie pomocou mikrozómov ľudskej pečene i*n vitro* naznačilo, že ani tegafur, gimeracil alebo oteracil nevykazujú žiadne relevantné inhibičné účinky na enzýmové aktivity testovaných izoforiem cytochrómu P450 (t.j. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4).

Hodnotenie pomocou primárnych kultúr ľudských hepatocytov i*n vitro* indikovalo, že tegafur (0,7 – 70 µM), gimeracil (0,2 – 25 µM) a oteracil (0,04 – 4 µM) má malý alebo žiaden indukčný účinok na metabolické aktivity CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4/5.

Využitím plazmatických koncentrácií uracilu na stanovenie aktivity DPD v klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne výrazné zmeny v plazmatických koncentráciách uracilu po podaní jednorazovej dávky 800 mg tegafuru, zatiaľ čo plazmatické koncentrácie výrazne stúpli po podaní jednorazovej

dávky 50 mg Teysuna (odrážajúcej inhibíciu DPD gimeracilom). Po jednorazovej dávke Teysuna (50 mg) a viacnásobných dávkach Teysuna (30 mg/m^2 dva razy denne) sa u ľudí pozorovali maximálne koncentrácie uracilu odrážajúce inhibíciu DPD približne 4 hodiny po podaní dávky. Podobná inhibícia sa pozorovala po jednorazovej a viacnásobnej dávke. Plazmatické koncentrácie uracilu sa vrátili k východzím hodnotám približne 48 hodín po podaní dávky, čo naznačovalo reverzibilitu inhibície DPD gimeracilom.

Eliminácia

U človeka bol zdanlivý konečný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) 5-FU, pozorovaný po podaní Teysuna (obsahujúceho tegafur – prekurzor 5-FU), dlhší (približne 1,6 – 1,9 h), než polčas eliminácie po predchádzajúcom intravenóznom podaní 5-FU (10 až 20 minút). Po jednorazovej dávke Teysuna sa hodnoty $t_{1/2}$ pre tegafur pohybovali v rozmedzí od 6,7 do 11,3 h; pre gimeracil v rozmedzí 3,1 do 4,1 h a pre oteracilu v rozmedzí od 1,8 do 9,5 h.

Po jednorazovej dávke Teysuna sa približne 3,8 % až 4,2 % podaného tegafuru, 65 % až 72 % podaného gimeracilu a 3,5 % až 3,9 % podaného oteracilu vylúčilo močom bez zmeny. Čo sa týka metabolitov – 9,5 % až 9,7 % podaného tegafuru sa vylúčilo močom vo forme 5-FU a približne 70 % až 77 % vo forme FBAL, čo predstavovalo približne 83 % až 91 % podanej dávky Teysuna (spolu tegafur + 5-FU + FBAL). Gimeracil nemal po podaní Teysuna žiaden účinok na renálny klírens tegafuru, FBAL a 5-FU, ako vyplýva z porovnania ich klírensu po podaní samotného tegafuru.

Linearita/nelinearita

V japonskej štúdii fázy I, ktorá použila 5 dávkovacích skupín s dávkami v rozmedzí od 25 do 200 mg/telo, sa pozorovalo dávke úmerné zvýšenie expozície tegafuru, gimeracilu a oteracilu. Avšak zvýšenie expozície 5-FU malo tendenciu byť vyššie, než by bolo proporcionálne k zvýšeniu dávky tegafuru.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Analýza zložiek a metabolitov Teysuna prostredníctvom analýzy populačnej farmakokinetiky stanovila u 315 pacientov vplyv rôznych faktorov, vrátane pohlavia, veku, potravy, príslušnosti k etniku (belosi oproti ázijcom), funkcie obličiek a funkcie pečene. Funkcia obličiek, charakterizovaná klírensom kreatinínu, bola primárnym faktorom, ktorý ovplyvňoval expozíciu gimeracilu a expozíciu 5-FU. Akonáhle klesla funkcia obličiek, dostavilo sa zvýšenie expozície 5-FU v rovnovážnom stave. Táto analýza tiež ukázala, že trend v zmenách farmakokinetiky Teysuna, pozorovaný so zvyšujúcim sa vekom, súvisel so zmenami funkcie obličiek stanovených klírensom kreatinínu.

Porucha funkcie obličiek

V monoterapeutickej štúdii Teysuna fázy I, ktorá skúmala farmakokinetiku zložiek a metabolitov u pacientov s normálnou a porušenou funkciou obličiek, u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 51 to 80 ml/min), ktorým sa podávala rovnaká monoterapeutická dávka – 30 mg/m^2 dva razy denne (čo je maximálna tolerovaná dávka pre monoterapiu), pretože sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CrCl > 80 ml/min) zaznamenalo zvýšenie priemernej $AUC_{0\text{-}inf}$ 5-FU vo vzťahu k hodnotám u normálnych pacientov. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 až 50 ml/min), ktorým sa podávala znížená dávka 20 mg/m^2 dva razy denne, nejavili žiadne signifikantné zvýšenie priemernej $AUC_{0\text{-}inf}$ 5-FU vo vzťahu k hodnotám zisteným u normálnej skupiny. Zvýšenie expozície 5-FU u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek v tejto štúdii spolu s výsledkami simulácie v rámci populačnej farmakokinetickej analýzy naznačuje, že dávka Teysuna 25 mg/m^2 dva razy denne u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek môže dosiahnuť plazmatické koncentrácie 5-FU podobné tým, ktoré sa získali u pacientov s normálnou funkciou obličiek, ktorým sa podávalo 30 mg/m^2 dva razy denne ako monoterapia a tiež plazmatické koncentrácie u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podávalo 20 mg/m^2 denne.

Po znížení dávky lieku Teysuno 20 mg/m^2, podávaného raz denne skupine s ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min), boli hodnoty 5-FU po jednorazovej dávke $AUC_{0\text{-}inf}$ a po viacnásobných

dávkach AUC0-τ približne 2-krát vyššie v skupine s ťažkým poškodením funkcie obličiek ako v skupine s normánou funkciou obličiek, ktorá dostávala 30 mg/m^2 dvakrát denne. Preto možno očakávať, že denná expozícia 5-FU bude v týchto skupinách podobná, keďže u pacientov v skupine s ťažkým poškodením funkcie obličiek je denná expozícia 5-FU je založená na podávaní lieku Teysuno raz denne, zatiaľ čo denná expozícia 5-FU u pacientov s normálnou funkciou obličiek je založená na podávaní lieku Teysuno dvakrát denne. Treba však poznamenať, že expozícia 5-FU môže variovať a môže byť neočakávane vyššia u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek v dôsledku fluktuácie obličkových funkcí u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene

Hodnoty AUC 5-FU, tegafuru, gimeracilu alebo oteracilu, buď po jednorazovom alebo viacnásobnom podaní dávky Teysuna 30 mg/m^2 dva razy denne u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s tými, ktorí majú normálnu funkciu pečene, nevykazujú signifikantné rozdiely. Po jednorazovom podaní dávky sa zaznamenalo štatisticky signifikantné zníženie C_{max} 5-FU a gimeracilu v skupine s ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s hodnotami u normálnej skupiny, no tento rozdiel sa nepozoroval po viacnásobnom podaní dávky.

Etnické rozdiely

Farmakokinetiku monoterapie Teysunom skúmala štúdia fázy I u pacientov ázijského (Čína, Malajzia) a belošského (US) pôvodu. Konzistentne s nižšou aktivitou CYP2A6 u ázijských pacientov bola hodnota AUC_{0-12} tegafuru vyššia a $t_{1/2}$ dlhší u ázijskej skupiny v porovnaní s belošskou skupinou. Hodnoty AUC_{0-12} gimeracilu a uracilu sú medzi obidvomi skupinami porovnateľné, čo naznačuje, že inhibícia DPD bola podobná u ázijskej aj belošskej skupiny. Expozícia 5-FU nebola medzi obidvomi skupinami štatisticky významne odlišná. Hodnoty AUC_{0-12} oteracilu u ázijskej skupiny boli približne polovičné oproti týmto hodnotám u belošskej skupiny, no tento rozdiel nebol štatisticky signifikantný v dôsledku jeho širokej individuálnej variability.

Štúdie u japonských pacientov naznačili vplyv polymorfizmu CYP2A6*4 na farmakokinetiku Teysana. Hoci varianty CYP2A6 sú spojené s farmakokinetickou variabilitou tegafuru, hodnota AUC gimeracilu, ktorá je ovplyvnená funkciou obličiek, je kľúčový determinant farmakokinetickej variability 5-FU. V štúdii fázy III (FLAGS) bola hodnota AUC tegafuru signifikantne vyššia u pacientov s alelou pre CYP2A6*4, avšak nebol zistený signifikantný rozdiel u AUC 5-FU a vo výskyte nežiaducich účinkov. Preto sa polymorfické rozdiely CYP2A6 medzi ázijskou a západnou populáciou nejavia ako kľúčový determinant rozdielov v MTD medzi populáciami. Avšak obmedzené údaje o genotype CYP2A6*4/*4 u japonských pacientov liečených Teysunom naznačujú signifikantne znížené hladiny 5-FU v tejto subpopulácii. Pre túto subpopuláciu nevieme poskytnúť odporúčanie dávkovania. Alela pre CYP2A6*4 je v európskej populácii menej častá.

Pediatrická populácia

S Teysunom sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity opakovaných dávok u potkanov, psov a opíc vyvolali zmeny typicky spojené s podávaním lieku proti rakovine, ktorý vyvoláva cytotoxické účinky na populáciách rýchlo sa deliacich buniek, ako anémia, zníženie funkcií imunitného a tráviaceho systému, narušenie spermatogenézy a atrofiu mužských a ženských pohlavných orgánov.

Liečba Teysunom vyvolala rôzne kožné účinky u potkanov (keratóza tlapky a chvosta) a psov (chrasty a erózie na koži). Navyše sa po opakovaných dávkach pozorovala hyperpigmentácia kože a očí a rohovková opacita u psov a katarakty u potkanov. Tieto zmeny boli reverzibilné.

Teysuno sa nejaví, že by ovplyvňoval samčiu alebo samičiu plodnosť u potkanov, avšak podanie v ktoromkoľvek čase po počatí spôsobilo viacero vonkajších, viscerálnych a skeletových abnormalít plodu potkanov a králikov. Preto jestvuje vysoké riziko vývojovej toxicity pri klinických dávkach,

najmä v dôsledku tegafuru (5-FU) a v menšej miere oteracilu.

Teysuno nebol karcinogénny ani u potkanov, ani u myší. Amesovým testom *in vitro* sa nezistilo, že by Teysuno mal mutagénny účinok. Teysuno bol *in vitro* klastogénny, na pľúcnych bunkách čínskeho škrečka a *in vivo* bol slabo klastogénny na kostnej dreni myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly
monohydrát laktózy
stearát horečnatý

Obal kapsuly
želatína
červený oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E171)
nátriumlaurylsulfát
mastenec

Atrament na potlač
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
indigokarmín (E 132)
karnaubský vosk
bielený šelak
glycerolmonooleát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné blistre z PCTFE/PVC/ALU, každý obsahuje 14 kapsúl. Každé balenie obsahuje buď 42 kapsúl, 84 kapsúl alebo 126 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po manipulácii s kapsulami si treba umyť ruky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14.03.2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19.11.2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg tegafuru, 5,8 mg gimeracilu a 15,8 mg oteracilu (vo forme monodraselného).

Pomocné látky so známym účinkom
Každá tvrdá kapsula obsahuje 93,6 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Kapsula má nepriehľadné biele telo a nepriehľadný biely vrchnák s vtlačeným šedým nápisom „TC442“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Teysuno je indikované dospelým:
- na liečbu pokročilej rakoviny žalúdka, keď sa podáva v kombinácii s cisplatinou (pozri časť 5.1).
- ako monoterapia alebo v kombinácii s oxaliplatinou alebo irinotekánom, s bevacizumabom alebo bez neho, na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u ktorých nie je možné pokračovať v liečbe iným fluórpyrimidínom v dôsledku syndrómu “ruka-noha” alebo kardiovaskulárnej toxicity, ktorá sa vyvinula pri adjuvantnej liečbe alebo liečbe metastatického ochorenia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Teysuno má predpísať len kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti v liečení pacientov s rakovinou pomocou cytostatík.

Pacientom majú byť ambulantne predpísané antiemetiká a antidiaroiká.
Ak sa telesná hmotnosť pacienta zvýši alebo zníži o ≥ 10 % v porovnaní s hmotnosťou použitou na predchádzajúci výpočet plochy povrchu tela (body surface area, BSA) a táto zmena zjavne nesúvisí s retenciou tekutín, musí sa prepočítať pacientova hodnota BSA a dávka Teysuna sa musí podľa nej upraviť.

Dávkovanie

Pokročilý karcinóm žalúdka pri podávaní v kombinácii s cisplatinou
Odporúčaná štandardná dávka Teysuna podávaného v kombinácii s cisplatinou je 25 mg/m^2 (vyjadrené ako obsah tegafuru) dva razy denne, ráno a večer, počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka (= 1 liečebný cyklus). Tento liečebný cyklus sa opakuje každé 4 týždne.

Štandardné a znížené dávky Teysuna a cisplatiny sú uvedené v tabuľke 1 a výpočty dávok Teysuna podľa plochy povrchu tela (body surface area, BSA), podávaného v kombinácii s cisplatinou, sú uvedené v tabuľke 2.

Odporúčaná dávka cisplatiny je pri tomto režime 75 mg/m^2 vo forme intravenóznej infúzie podávanej jedenkrát každé 4 týždne. Podávanie cisplatiny sa má prerušiť po 6 cykloch bez toho, aby sa vysadil Teysuno. Ak sa podávanie cisplatiny preruší pred uplynutím 6 cyklov, môže sa v monoterapii Teysunom pokračovať, keď sú splnené kritériá pre opätovné začatie liečby.

Pacienti liečení Teysunom v kombinácii s cisplatinou majú byť starostlivo monitorovaní a majú sa často podrobovať laboratórnym testom, zahrňujúcim hematológiu, funkciu pečene, funkciu obličiek a sérové elektrolyty. Liečba sa má prerušiť, ak sa pozoruje progresia choroby alebo neprijateľná toxicita.

Hyperhydratácia pred liečbou – pozri súhrn charakteristických vlastností (SPC) cisplatiny.

Dávky Teysuna pri pokročilom karcinóme žalúdka

Tabuľka 1: Štandardné dávky a zníženia dávok povolené pre Teysuno a/alebo cisplatinu pri pokročilom karcinóme žalúdka

Liek	**Štandardná dávka(mg/m^2)**		**1. zníženie dávky (mg/m^2)**		**2. zníženie dávky (mg/m^2)**
Teysuno	25[a]	→	20[a]	→	15[a]
a/alebo					
cisplatina	75	→	60	→	45
[a] Vyjadrené ako obsah tegafuru.					

Výpočty dávky Teysuna pri pokročilom karcinóme žalúdka

Tabuľka 2: Výpočty štandardných a znížených dávok pri pokročilom karcinóme žalúdka podľa plochy povrchu tela (m^2)

Dávka Teysuna	**Každá dávka v mg (každé dávkovanie)[a]**	**Celková denná dávka v mg[a]**	**Počet kapsúl pre každú dávku (2 dávky/deň)**	
Štandardná dávka[a]: 25 mg/m^2			**15 mg kapsula[a] (hnedá/biela)**	**20 mg kapsula[a] (biela)**
BSA ≥ 2,30 m^2	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m^2	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m^2	30	60	2	0
Prvé zníženie dávky[a]: na 20 mg/m^2				
BSA ≥ 2,13 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m^2	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m^2	20	40	0	1
Druhé zníženie dávky[a]: na 15 mg/m^2				
BSA ≥ 2,17 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m^2	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m^2	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m^2	15	30	1	0
Počítajte BSA na 2 desatinné miesta. [a] Vyjadrené ako obsah tegafuru.				

Ako monoterapia alebo v kombinácii s oxaliplatinou alebo irinotekánom, s bevacizumabom alebo bez neho, pri metastatickom kolorektálnom karcinóme na liečbu pacientov, u ktorých nie je možné pokračovať v liečbe iným fluórpyrimidínom v dôsledku syndrómu "ruka-noha" (hand-foot syndrome, HFS) alebo v dôsledku kardiotoxicity.

Navrhovaná dávka pri monoterapii metastatického kolorektálneho karcinómu (mCRC) je 30 mg/m^2 dvakrát denne v období 1. až 14. dní s týždňovou prestávkou (± bevacizumab 7,5 mg/kg v 1. deň). Pri kombinovanej liečbe (s oxaliplatinou alebo irinotekánom) sa odporúča 25 mg/m^2 dvakrát denne v období 1. až 14. dní s následnou týždňovou prestávkou.

Dávky Teysuna pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Tabuľka 3a: Štandardné dávky a zníženia dávok povolené pre monoterapiu Teysunom pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Liek	**Štandardná dávka (mg/m^2)**		**1. zníženie dávky (mg/m^2)**		**2. zníženie dávky (mg/m^2)**
Teysuno	30[a]	→	25[a]	→	20[a]
[a] Vyjadrené ako obsah tegafuru.					

Tabuľka 3b: Štandardné dávky a zníženia dávok povolené pre kombinovanú liečbu Teysunom pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Liek	**Štandardná dávka (mg/m^2)**		**1. zníženie dávky (mg/m^2)**
Teysuno	25[a]	→	20[a,e]
a/alebo			
oxaliplatina[b,c,d]	130	→	100[e]
irinotekán[c,d]	150-225[f]	→	g
[a] Vyjadrené ako obsah tegafuru. [b] Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. Oncology. 2011;81(2):65-72. [c] Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. Acta Oncol. 2016;55(7):881-885. [d] Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. *Manuscript Submitted 2021.* [e] Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):376-388. [f] Hoci najvhodnejšia dávka irinotekánu nie je známa a používa sa v kombinácii s Teysunom v rozmedzí 150 – 225 mg/m^2, najrelevantnejší výsledok sa dosahuje pri dávkovaní irinotekánu 180 – 200 mg/m^2 [g] Nie je možné vydať žiadne odporúčanie a zníženie dávky bude závisieť od začiatočnej dávky			

Výpočty dávky Teysuna pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Tabuľka 4: Výpočty štandardných a znížených dávok podľa plochy povrchu tela (m^2) pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Dávka Teysuna	**Každá dávka v mg (každé dávkovanie)[a]**	**Celková denná dávka v mg[a]**	**Počet kapsúl pre každú dávku (2 dávky/deň)**	
Štandardná dávka[a]: 30 mg/m^2			**15 mg kapsula[a] (hnedá/biela)**	**20 mg kapsula[a] (biela)**
BSA ≥ 2,30 m^2	70	140	2	2
BSA = 2,10 – 2,29 m^2	65	130	3	1
BSA = 1,90 – 2,09 m^2	60	120	0	3
BSA = 1,70 – 1,89 m^2	55	110	1	2

BSA = 1,50 – 1,69 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,30 – 1,49 m^2	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m^2	35	70	1	1
Prvé zníženie dávky[a]: na 25 mg/$m^{2\#}$				
BSA ≥ 2,30 m^2	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m^2	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m^2	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m^2	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m^2	30	60	2	0
Druhé zníženie dávky[a]: na 20 mg/m^2				
BSA ≥ 2,13 m^2	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m^2	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m^2	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m^2	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m^2	20	40	0	1
Počítajte BSA na 2 desatinné miesta. [a] Vyjadrené ako obsah tegafuru. Kwakman JJM et al. Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288–93 # 25 mg/m^2 je štandardná dávka v prípade kombinovanej liečby s oxaliplatinou alebo irinotekánom				

Úpravy dávkovania počas liečby

Všeobecné poznámky

Toxicita v dôsledku podávania Teysuna sa má zvládnuť symptomatickou liečbou a/alebo prerušením liečby alebo znížením dávky. Pacienti užívajúci Teysuno majú byť informovaní o rizikách a majú byť poučení, aby sa spojili so svojím lekárom ihneď, ako sa objaví stredne ťažká alebo ťažká toxicita.

Dávky, ktoré sa vynechali kvôli toxicite, sa nenahradzujú, a ak pacient vracia po užití dávky, táto dávka sa nemá nahradiť.

Ak sa dávka Teysuna raz znížila, nemá sa znovu zvýšiť.

Kritéria pre úpravu dávky Teysuna

Úpravy dávky kvôli toxicite sa majú vykonať podľa tabuliek 1, 3, 5, 6 a 7. V prípade toxicity sa môžu aplikovať maximálne dve po sebe nasledujúce zníženia dávok pre každý liek, ako je to popísané v tabuľke 1, pre pokročilý karcinóm žalúdka a v tabuľke 3 pre metastatický kolorektálny karcinóm. Každé zníženie dávky má za následok 20 - 25 % zníženie dávky.

V prípade pokročilého karcinómu žalúdka, pozri tabuľku 2, kde sú uvedené podrobnosti týkajúce sa počtu kapsúl Teysuna, ktoré sa majú podať pri každej hladine dávkovania.

V prípade metastatického kolorektálneho karcinómu, pozri tabuľku 4, kde sú uvedené podrobnosti týkajúce sa počtu kapsúl Teysuna, ktoré sa majú podať pri každej hladine dávkovania. Minimálne kritériá pre pokračovanie v liečbe Teysunom, pozri v tabuľke 8.

Úpravy dávky Teysuna kvôli toxicite, keď sa podáva v kombinácii s cisplatinou, možno uskutočniť dvomi spôsobmi.

Počas 4-týždňového liečebného cyklu

Teysuno sa má podávať iba v 1. až 21. deň každého cyklu, t.j. liek sa nemá podávať v 22. až 28. deň cyklu. Dni liečby, počas ktorých bol liek vynechaný kvôli toxicite, sa nemajú nahradiť.

Počas liečebného cyklu sa má upraviť dávka každého jednotlivého lieku, ktorý je považovaný za príčinu toxicity, samozrejme, ak je takéto odlíšenie možné. Ak sú oba lieky považované za príčinu

toxicity, alebo sa nedajú odlíšiť ich účinky, potom sa má znížiť dávkovanie oboch liekov podľa odporúčaného plánu znižovania dávky.

Na začiatku následných liečebných cyklov

Ak je buď kvôli Teysunu alebo cisplatine indikovaný odklad liečby, potom sa má odložiť podanie oboch liekov, až kým sa nesplnia podmienky pre opätovný začiatok podávania oboch liekov, pokiaľ podávanie jedného z liekov nebolo definitívne zastavené.

Úpravy dávky Teysuna kvôli nežiaducim reakciám vo všeobecnosti s výnimkou hematologických a obličkových toxicít

Tabuľka 5: Plán znižovania dávky Teysuna kvôli toxicitám súvisiacim s liečbou vo všeobecnosti, s výnimkou hematologických a obličkových toxicít

Stupne toxicity[a]	**Zmeny dávky Teysuna v rámci 21-dňového liečebného cyklu**	**Úprava dávky Teysuna pre nasledujúcu dávku / nasledujúci cyklus**
1. stupeň		
Každý výskyt	Zachovať liečbu na rovnakej úrovni dávok	Žiadna
2. stupeň[b,c]		
Každý výskyt	Prerušiť liečbu až do nultého alebo 1. stupňa	Žiadna
3. alebo vyšší stupeň[c]		
Prvý výskyt	Prerušiť liečbu až do nultého alebo 1. stupňa	Znížiť hladinu dávky oproti predchádzajúcej hladine o 1
Druhý výskyt	Prerušiť liečbu až do nultého alebo 1. stupňa	Znížiť hladinu dávky oproti predchádzajúcej hladine o 1
Tretí výskyt	Zastaviť liečbu	Zastaviť liečbu

[a] Podľa Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0 [Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce príhody (CTCAE) programu na vyhodnotenie liečby rakoviny, Národný onkologický ústav USA, verzia 3.0].
[b] U 2. stupňa s nauzeou a/alebo vracaním sa má antiemetická terapia optimalizovať ešte pred dočasným prerušením podávania Teysuna.
[c] Podľa lekárovho uváženia môže pacient pokračovať v liečbe bez zníženia dávky alebo prerušenia kvôli nežiaducim reakciám (bez ohľadu na ich stupeň), ak lekár usúdi, že je nepravdepodobné, aby sa tieto účinky zmenili na závažné alebo ohrozujúce život pacienta (napr. alopécia, zmeny v sexuálnych funkciách a suchá koža).

Úpravy dávok kvôli obličkovým toxicitám
Klírens kreatinínu (CrCl) sa musí stanoviť pre každý cyklus ešte pred začiatkom liečby v deň 1.

Tabuľka 6: Úprava dávky Teysuna a cisplatiny podľa hodnôt klírensu kreatinínu na začiatku liečebného cyklu

Klírens kreatinínu	**Úprava dávky Teysuna na začiatku liečebného cyklu**	**Úprava dávky cisplatiny na začiatku liečebného cyklu**
≥ 50 ml/min	Žiadna úprava dávky	Žiadna úprava dávky
30 až 49 ml/min	Začiatok liečby na hladine dávkovania zníženej o jednu	Začiatok liečby cisplatinou so znížením dávky o 50 % oproti predchádzajúcemu cyklu
< 30 ml/min[a]	Prerušenie liečby až pokiaľ sa nedosiahne kritérium pre jej pokračovanie (≥ 30 ml/min) a potom sa začne s liečbou na hladine dávkovania zníženej o jednu	Prerušenie liečby cisplatinou až pokiaľ sa nedosiahne kritérium pre pokračovanie v liečbe (≥ 30 ml/min) a potom sa začne s liečbou pri 50 % znížení dávky oproti predchádzajúcemu cyklu

[a] Liečba pacientov s CrCl <30 ml/min sa neodporúča, ak prínosy liečby liekom Teysuno jednoznačne neprevažujú nad rizikami. Odporúčaný postup, pozri *"Úpravy dávky u osobitných skupín pacientov / Porucha funkcie obličiek*."

Úpravy dávok kvôli hematologickým toxicitám

Tabuľka 7: Hematologické toxicity, kvôli ktorým sa má liečba Teysunom prerušiť

Jednotky	Neutrofily	Trombocyty	Hemoglobín	Modifikácia dávky Teysuna
IU	< 0,5 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l	4,0 mmol/l	Prerušenie liečby dovtedy, kým sa nedosiahne kritérium pre jej pokračovanie (pozri tabuľku 8) a potom sa pokračuje v dávkovaní na hladine zníženej o jednu.

Kritériá pre pokračovanie liečby Teysunom

Tabuľka 8: Minimálne kritériá pre pokračovanie liečby Teysunom po prerušení v dôsledku toxicity

Nehematologické	Hematologické
Východisková hodnota alebo 1. stupeň	Počet trombocytov ≥ 100 x 10^9/l
Vypočítaný klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min[a]	Neutrofily ≥ 1,5 x 10^9/l
	Hemoglobín ≥ 6,2 mmol/l
CrCl sa musí vypočítať na začiatku každého cyklu pred začiatkom liečby Teysunom v deň 1.	
[a] Liečba pacientov s CrCl <30 ml/min sa neodporúča, ak prínosy liečby liekom Teysuno jednoznačne neprevažujú nad rizikami. Odporúčaný postup, pozri *"Úpravy dávky u osobitných skupín pacientov / Porucha funkcie obličiek."*	

Úpravy dávky u osobitných skupín pacientov

Porucha funkcie obličiek

- Ľahká porucha funkcie obličiek (CrCl 51 až 80 ml/min)

  U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava štandardnej dávky (pozri časť 5.2).

- Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 až 50 ml/min)

  Odporúčaná štandardná dávka u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek je 20 mg/m^2 dva razy denne) (vyjadrené ako obsah tegafuru) (pozri časti 4.8 a 5.2).

- Ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl menej ako 30 ml/min)

  Hoci u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa dá pri dávke 20 mg/m^2 jedenkrát denne predpokladať približne podobná denná expozícia 5-FU ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek pri dávke 30 mg/m^2 dvakrát denne (pozri časť 5.2), podávanie lieku Teysuno sa neodporúča, ak prínosy jednoznačne neprevažujú nad rizikami, z dôvodu pravdepodobne vyššej incidencie nežiaducich účinkov krvného a lymfatického systému (pozri časť 4.4 and 4.8).

  Nie sú k dispozícii žiadne údaje o podávaní lieku Teysuno pacientom s koncovým štádiom ochorenia obličiek, ktoré vyžaduje dialýzu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Pri oboch indikáciách sa neodporúča u 70-ročných a starších pacientov žiadna úprava štandardnej dávky (pozri časť 4.8).

U starších, citlivejších pacientov, v prípade metastatického kolorektálneho karcinómu **a v prípade, že nie je možné pokračovať v liečbe iným fluórpyrimidínom z dôvodu syndrómu "ruka-noha" alebo v dôsledku kardiotoxicity**, je odporúčaná dávka 20 mg/m^2 (vyjadrená ako obsah tegafuru) dvakrát denne, ráno a večer, počas 14 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka v kombinácií so zníženou dávkou oxaliplatiny (100 mg/m^2 v 1. deň 3-týždňového cyklu)

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene pri oboch indikáciách sa neodporúča žiadna úprava štandardnej dávky (pozri časť 5.2).

Etnická príslušnosť

U pacientov ázijského etnika pri oboch indikáciách sa neodporúča žiadna úprava štandardnej dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Teysuna u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Z tohto dôvodu sa Teysuno nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Kapsuly sa užívajú ústami, zapíjajú sa vodou, najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 1 hodinu po jedle (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na ktorékoľvek z liečiv (tegafur, gimeracil a oteracil) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažké a neočakávané reakcie na liečbu fluórpyrimidínom v anamnéze.
- Známy úplný nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD) (pozri časť 4.4).
- Gravidita a dojčenie.
- Ťažká supresia kostnej drene (ťažká leukopénia, neutropénia alebo trombocytopénia – pozri časť 4.2, tabuľku 7).
- Pacienti s koncovým štádiom ochorenia obličiek, ktoré si vyžaduje dialýzu.
- Súbežné podávanie iných fluórpyrimidínov s Teysunom.
- Nedávna alebo súbežná liečba brivudínom (pozri časti 4.4 a 4.5 pre liekovú interakciu).
- Kontraindikácie u cisplatiny, oxaliplatiny, irinotekánu a u bevacizumabe – pozri príslušné SmPC.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Medzi toxicity, ktoré obmedzujú dávkovanie, patrí hnačka a dehydratácia. Väčšina nežiaducich reakcií je reverzibilná a dá sa zvládnuť symptomatickou liečbou, prerušeniami dávkovania a zníženiami dávok.

Supresia kostnej drene

Supresia kostnej drene súvisiaca s liečbou, vrátane neutropénie, leukopénie, trombocytopénie, anémie a pancytopénie bola zaznamenaná u pacientov liečených Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Pacienti s nízkym počtom bielych krviniek majú byť starostlivo monitorovaní kvôli infekcii a riziku iných komplikácií neutropénie a liečení podľa medicínskej indikácie (napr. antibiotikami, faktormi, ktoré stimulujú rast kolónií granulocytov [granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF]). U pacientov s nízkym počtom trombocytov je zvýšené riziko krvácania a majú byť starostlivo monitorovaní. Dávka sa má upraviť tak, ako sa odporúča v časti 4.2.

Reaktivácia hepatitídy B

Podávanie Teysuna prenášačom vírusu hepatitídy B, pacientom negatívnym na HBc antigén a pacientom pozitívnym na anti-HBc protilátky alebo pacientom negatívnym na HBs antigén a pacientom pozitívnym na anti-HBs protilátky, môže mať za následok reaktiváciu hepatitídy typu B.

Pred začiatkom liečby Teysunom majú byť pacienti testovaní na HBV infekciu. Pacientov s pozitívnou serológiou na hepatitídu B (vrátane tých, ktorí majú aktívne ochorenie) je potrebné konzultovať s odborníkmi na choroby pečene a na liečbu hepatitídy B pred začiatkom liečby a pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby. U prenášačov HBV, ktorí potrebujú liečbu Teysunom, sa musia počas liečby dôkladne monitorovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV a odporúčajú sa následné vyšetrenia funkcie pečene, ako aj vírusových markerov.

Hnačka

Pacienti s hnačkou majú byť starostlivo monitorovaní a v prípade dehydratácie sa im má zabezpečiť náhrada tekutín a elektrolytov. Podľa indikácie je potrebné podať profylaktickú liečbu hnačky. Akonáhle sa hnačka objaví, je nutné včas začať s protihnačkovou terapiou (napr. loperamidom) a intravenóznymi tekutinami/elektrolytmi. Ak sa objaví hnačka 2. alebo vyššieho stupňa a ak symptómy pretrvávajú napriek primeranej liečbe, má sa liečba prerušiť/dávka upraviť.

Dehydratácia

Dehydratácii a akýmkoľvek súvisiacim poruchám elektrolytov sa má predchádzať alebo sa majú korigovať už pri nástupe. Pacienti s anorexiou, asténiou, nauzeou, vracaním, hnačkou, stomatitídou a gastrointestinálnou obštrukciou majú byť starostlivo monitorovaní kvôli príznakom dehydratácie. Dehydratácia sa má zvládnuť dôrazne – pomocou rehydratácie alebo inými vhodnými opatreniami. Ak sa vyskytne dehydratácia 2. alebo vyššieho stupňa, liečba sa má okamžite prerušiť a dehydratácia upraviť. V liečbe sa nemá pokračovať, kým sa dehydratácia a jej príčiny neupravia alebo nie sú pod náležitou kontrolou. Keď sa prejavia nežiaduce reakcie, dávky sa majú podľa potreby upraviť (pozri časť 4.2).

Obličková toxicita

Liečba Teysunom v kombinácii s cisplatinou môže byť spojená s prechodným znížením rýchlosti glomerulárnej filtrácie, ktorá je zapríčinená predovšetkým predobličkovými (prerenálnymi) faktormi (napr. dehydratáciou, nerovnováhou elektrolytov atď.). Nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa, ako je zvýšená hladina kreatinínu v krvi, znížený klírens kreatinínu, toxická nefropatia a akútne zlyhanie obličiek boli zaznamenané u pacientov, ktorým sa Teysuno podávalo v kombinácii s cisplatinou (pozri časť 4.8). Na detekciu včasných zmien funkcie obličiek počas liečby je nutné dôkladne monitorovať obličkové parametre (napr. kreatinín v sére, CrCl). Ak sa spozoruje zhoršenie

rýchlosti glomerulárnej filtrácie, dávka Teysuna a/alebo cisplatiny sa má prispôsobiť podľa tabuľky 6 a majú sa prijať vhodné podporné opatrenia (pozri časť 4.2).

Dehydratácia a hnačka môžu zvýšiť riziko obličkovej toxicity u cisplatiny. Na zníženie rizika obličkovej toxicity, ktoré je spojené s liečbou cisplatinou, je nutná hyperhydrácia (forsírovanou diurézou) podľa SmPC cisplatiny.

Gimeracil zvyšuje expozíciu 5-fluóruracilu (5-FU) inhibíciou DPD, primárneho enzýmu pre metabolizáciu 5-FU. Gimeracil sa primárne vylučuje obličkami (pozri časť 5.2), takže u pacientov s insuficienciou obličiek sa renálny klírens gimeracilu zníži a expozícia 5-FU sa zvýši. Keď sa zvýši expozícia 5-FU, možno predpokladať, že sa zvýšia toxicity súvisiace s liečbou (pozri časť 5.2).

Ťažké porucha funkcie obličiek

Podávanie lieku Teysuno sa neodporúča, ak prínosy jednoznačne neprevažujú nad rizikami, z dôvodu pravdepodobne vyššej incidencie nežiaducich účinkov krvného a lymfatického systému možnosti neočakávanej vyššej expozícii 5-FU v dôsledku fluktuácie renálnych funkcíi u týchto pacientov (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Očná toxicita

Najčastejšie poruchy oka súvisiace s liečbou u pacientov v štúdiách v Európe/Spojených štátoch amerických (EU/USA) liečených Teysunom v kombinácii s cisplatinou boli poruchy slzenia (8,8 %) vrátane zvýšeného slzenia, suchého oka a nadobudnutej dakryostenózy (pozri časť 4.8).

Väčšina očných reakcií vymizne alebo sa zlepší prerušením podávania lieku a správnou liečbou (instilácia umelých sĺz, antibiotické očné kvapky, implantácia sklených alebo silikónových trubičiek do slzných bodov alebo kanálikov a/alebo používanie okuliarov namiesto kontaktných šošoviek). Je nutné usilovať sa o zabezpečenie včasnej detekcie očných reakcií, vrátane včasných oftalmologických konzultácií v prípade akýchkoľvek pretrvávajúcich alebo videnie obmedzujúcich očných symptómov, ako je slzenie alebo rohovkové symptómy.

Očné poruchy pozorované pri liečbe cisplatinou, pozri SmPC cisplatiny.

Kumarínové antikoagulanciá

U pacientov, ktorým sa podávajú kumarínové antikoagulanciá, sa musí dôsledne monitorovať ich antikoagulačná odpoveď (medzinárodne normalizovaný pomer pre protrombínový čas [International Normalized Ratio, INR] alebo protrombínový čas [prothrombin time, PT]) (pozri časť 4.5). Použitie kumarínového antikoagulancia v klinických skúšaniach bolo u pacientov liečených Teysunom spojené so zvýšeným INR a gastrointestinálnym krvácaním, sklonom ku krvácaniu, hematúriou a anémiou.

Brivudín

Brivudín sa nesmie súbežne podávať s Teysunom. Po tejto liekovej interakcii s kapecitabínom boli hlásené fatálne prípady. Medzi ukončením liečby brivudínom a začiatkom liečby Teysunom musia uplynúť minimálne 4 týždne. Liečba brivudínom sa môže začať 24 hodín po poslednej dávke Teysuna (pozri časti 4.3 a 4.5).
V prípade náhodného podania brivudínu pacientom, ktorí sú liečení Teysunom, je potrebné prijať účinné opatrenia na zníženie toxicity Teysuna. Odporúča sa okamžité prijatie do nemocnice. Majú sa začať všetky opatrenia na prevenciu systémových infekcií a dehydratácie.

Induktory DPD

Ak by sa induktor DPD podával súbežne s Teysunom, expozícia 5-FU by možno nedosiahla hladinu účinnosti. Keďže v súčasnosti nie sú známe induktory DPD, interakcia medzi induktorom DPD a Teysunom sa nedá vyhodnotiť.

Nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD):
Aktivita DPD obmedzuje rýchlosť katabolizmu 5-fluóruracilu (pozri časť 5.2). U pacientov s nedostatkom DPD preto existuje zvýšené riziko toxicity súvisiacej s fluórpyrimidínmi vrátane stomatitídy, hnačky, zápalu slizníc, neutropénie a neurotoxicity.

Toxicita súvisiaca s nedostatkom DPD zvyčajne nastáva počas prvého cyklu liečby alebo po zvýšení dávky.

Úplný nedostatok DPD
Úplný nedostatok DPD je zriedkavý (postihuje 0,01 – 0,5 % populácie belochov). Pacienti s úplným nedostatkom DPD sú vystavení vysokému riziku život ohrozujúcej alebo fatálnej toxicity a nesmú byť liečení Teysunom (pozri časť 4.3).

Čiastočný nedostatok DPD
Odhaduje sa, že čiastočný nedostatok DPD postihuje 3 – 9 % populácie belochov. Pacienti s čiastočným nedostatkom DPD sú vystavení zvýšenému riziku závažnej a potenciálne život ohrozujúcej toxicity. Pre zníženie tejto toxicity sa má zvážiť zníženie začiatočnej dávky. Nedostatok DPD sa má považovať za parameter, ktorý sa má zohľadniť spolu s inými bežnými opatreniami na zníženie dávky. Zníženie začiatočnej dávky môže mať vplyv na účinnosť liečby. Ak sa závažná toxicita nevyskytla, nasledujúce dávky môžu byť zvýšené pri pozornom sledovaní.

Vyšetrenie nedostatku DPD
Vyšetrenie fenotypu a/alebo genotypu pred začiatkom liečby Teysunom sa odporúča napriek nejasnostiam týkajúcim sa optimálnych vyšetrovacích metód pred liečbou. Majú sa zvážiť príslušné klinické odporúčania.

Ak sa nevyšetril nedostatok DPD pred začiatkom liečby, vyšetrenie sa odporúča u pacientov, u ktorých sa zvažuje zmena liečby na Teysuno z iného fluórpyrimidínu kvôli syndrómu "ruka-noha" alebo kardiovaskulárnej toxicite, aby sa zistilo, či fenotyp a/alebo genotyp DPD mohol zohrávať úlohu pri vzniku toxicity súvisiacej s iným fluórpyrimidínom.

Genotypová charakterizácia nedostatku DPD
Vyšetrenie prítomnosti zriedkavých mutácií génu DPYD pred liečbou môže identifikovať pacientov s nedostatkom DPD.

Štyri varianty DPYD, konkrétne c.1905+1G>A [tiež známe ako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3 môžu spôsobiť úplný nedostatok alebo zníženie enzymatickej aktivity DPD. So zvýšeným rizikom závažnej alebo život ohrozujúcej toxicity môžu súvisieť aj iné zriedkavé varianty.

Je známe, že niektoré homozygotné a kombinované heterozygotné mutácie v lokuse génu DPYD (napr. kombinácie štyroch variantov s najmenej jednou alelou c.1905+1G>A alebo c.1679T>G) spôsobujú úplný alebo takmer úplný nedostatok enzymatickej aktivity DPD.

U pacientov s určitými heterozygotnými variantmi DPYD (vrátane variantov c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) bolo preukázané zvýšené riziko závažnej toxicity počas liečby fluórpyrimidínmi.

Frekvencia výskytu heterozygotného genotypu c.1905+1G>A v géne DPYD u pacientov bielej rasy je približne 1 %; 1,1 % pre variant c.2846A>T; 2,6 – 6,3 % pre variant c.1236G>A/HapB3 a 0,07 – 0,1 % pre variant c.1679T>G.

Údaje o frekvencii výskytu štyroch variantov DPYD v iných populáciách ako v populácii bielej rasy sú obmedzené. Štyri varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) sa v súčasnosti považujú za prakticky absentujúce v populácii afrického (afroamerického) alebo ázijského pôvodu.

Fenotypová charakterizácia nedostatku DPD

Na fenotypovú charakterizáciu nedostatku DPD sa pred liečbou odporúča stanovenie plazmatických hladín uracilu (U) ako endogénneho substrátu DPD.

Zvýšené koncentrácie uracilu pred liečbou sú spojené so zvýšeným rizikom toxicity. Napriek nejasnostiam ohľadom hraničných hodnôt uracilu definujúcich úplný a čiastočný nedostatok DPD, sa má hladina uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml považovať za ukazovateľ čiastočného nedostatku DPD a má byť spájaná so zvýšeným rizikom toxicity fluórpyrimidínov. Hladina uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml sa má považovať za ukazovateľ úplného nedostatku DPD a má byť spájaná s rizikom život ohrozujúcej alebo fatálnej toxicity fluórpyrimidínov.

Mikrosatelitná instabilita (MSI)

Teysuno doposiaľ nebolo študované u pacientov s rakovinou žalúdka s MSI. Spojenie medzi citlivosťou na 5-FU a MSI u pacientov s rakovinou žalúdka nie je jasná a spojenie medzi Teysunom a MSI u rakoviny žalúdka je neznáme.

Intolerancia/malabsorpcia glukózy/galaktózy

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú tento liek užívať.

Ostatné perorálne fluórpyrimidíny

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúšania, ktoré by porovnávali Teysuno s ostatnými perorálnymi zlúčeninami 5-FU. Teysuno sa preto nemôže použiť ako náhrada za iné lieky obsahujúce 5-FU.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u dospelých a pediatrických pacientov.

Brivudín

Pozorovala sa klinicky významná lieková interakcia medzi brivudínom a fluórpyrimidínmi (napr. kapecitabínom, 5-fluóruracilom a tegafurom) vyplývajúca z inhibície dihydropyrimidíndehydrogenázy navodenej brivudínom. Táto interakcia vedie k vyššej toxicite fluórpyrimidínu a môže byť fatálna. Z toho dôvodu sa brivudín nesmie podávať súbežne s Teysunom (pozri časti 4.3 a 4.4). Medzi ukončením liečby brivudínom a začiatkom liečby Teysunom musia uplynúť minimálne 4 týždne. Liečba brivudínom sa môže začať 24 hodín po poslednej dávke Teysuna.

Iné fluórpyrimidíny

Súbežné podávanie iných fluórpyrimidínov, ako kapecitabín, 5-FU, tegafur alebo flucytozín môže viesť k ďalším toxicitám a je kontraindikované. Medzi podaním Teysuna a iných fluórpyrimidínov sa odporúča minimálne 7-dňové obdobie na vyplavenie. Obdobie na vyplavenie, popísané v SmPC iných fluórpyrimidínových liekov sa má uskutočniť vtedy, ak sa Teysuno bude podávať následne po iných fluórpyrimidínových liekoch.

Inhibítory CYP2A6

Keďže CYP2A6 je hlavný enzým zodpovedný za konverziu tegafuru na 5-FU, je nutné vyhýbať sa súbežnému podávaniu známeho inhibítora CYP2A6 a Teysuna, pretože by sa mohla znížiť účinnosť Teysuna (pozri časť 5.2).

Folinát/kyselina folínová

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom použití kyseliny folínovej s Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Avšak metabolity folinátu/kyseliny folínovej vytvoria ternárnu štruktúru s tymidylátsyntázou a fluórdeoxyuridínmonofosfátom (FdUMP), čím sa potenciálne zvýši cytotoxicita 5-FU. Odporúča sa opatrnosť, nakoľko je známe, že kyselina folínová zvyšuje aktivitu 5-FU.

Nitroimidazoly, vrátane metronidazolu a mizonidazolu

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom použití nitromidazolov s Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Avšak nitromidazoly môžu znížiť klírens 5-FU a tým zvýšiť plazmatické hladiny 5-FU. Odporúča sa opatrnosť, nakoľko súbežné podávanie môže zvýšiť toxicitu Teysuna.

Metotrexát

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom použití metotrexátu s Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Avšak polyglutamátový metotrexát inhibuje tymidylátsyntázu a dihydrofolátreduktázu, čím potenciálne zvyšuje cytotoxicitu 5-FU. Odporúča sa opatrnosť, nakoľko súbežné podávanie môže zvýšiť toxicitu Teysuna.

Klozapín

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom použití klozapínu s Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Avšak v dôsledku možných prídavných farmakodynamických účinkov (myelotoxicita) sa odporúča opatrnosť, nakoľko súbežné podávanie môže zvýšiť riziko a závažnosť hematologickej toxicity Teysuna.

Cimetidín

Nie sú dostupné žiadne údaje o súbežnom použití cimetidínu s Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Avšak súbežné podávanie môže znížiť klírens, a tým zvýšiť plazmatické hladiny 5-FU. Odporúča sa opatrnosť, nakoľko súbežné podávanie môže zvýšiť toxicitu Teysuna.

Kumarínové antikoagulans

Teysuno zvýšil účinnosť kumarínového antikoagulans. Odporúča sa opatrnosť, nakoľko súbežné podávanie Teysuna a liečby kumarínovým antikoagulans môže zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Fenytoín

Fluórpyrimidíny môžu zvýšiť koncentráciu fenytoínu v plazme, keď sa podávajú súbežne s fenytoínom, čo zvyšuje toxicitu fenytoínu. Pri súbežnom podávaní Teysuna a fenytoínu sa odporúča časté monitorovanie hladín fenytoínu v krvi/plazme. Ak je indikovaná úprava dávky fenytoínu, má sa postupovať podľa SmPC fenytoínu. Ak sa objaví toxicita spojená s fenytoínom, majú prijať vhodné opatrenia.

Iné

Na základe predklinických údajov môže alopurinol znížiť protinádorovú aktivitu v dôsledku potlačenia fosforylácie 5-FU. Preto je nutné vyhnúť sa jeho súbežnému podávaniu s Teysunom.

Jedlo

Podanie Teysuna s jedlom znížilo expozíciu oteracilu a gimeracilu, s výraznejším účinkom u oteracilu ako u gimeracilu (pozri časť 5.2). Kapsuly sa majú užiť s vodou najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 1 hodinu po ňom (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku treba poučiť, aby sa počas liečby týmto liekom vyhli otehotneniu.

U mužov sa musia prijať antikoncepčné opatrenia počas liečby Teysunom, ako aj počas 3 mesiacov po jej ukončení.
U žien sa musia prijať antikoncepčné opatrenia počas liečby Teysunom, ako aj počas 6 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita

Teysuno je počas gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3). Zaznamenalo sa niekoľko kazuistík abnormalít plodu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Podobne, ako u iných fluórpyrimidínov, podávanie Teysuna zvieratám spôsobilo embryoletalitu a teratogenitu (pozri časť 5.3). Ak pacientka otehotnie počas užívania Teysuna, liečba sa má prerušiť a musí sa jej vysvetliť potenciálne riziko pre plod. Treba zvážiť genetické poradenstvo.

Dojčenie

Teysuno je počas dojčenia kontraindikované (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa Teysuno alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie Teysuna alebo jeho metabolitov do mlieka (podrobnosti pozri v časti 5.3).

Nedá sa vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Dojčenie sa musí počas liečby Teysunom prerušiť.

Fertilita

O účinku Teysuna v kombinácii s cisplatinou na ľudskú fertilitu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Podľa predklinických štúdií sa Teysuno nejaví, že by ovplyvňovalo samčiu alebo samičiu plodnosť potkanov (pozri časť 5.3).

Účinky cisplatiny na plodnosť, graviditu a laktáciu, pozri SmPC cisplatiny.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Teysuno má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, nakoľko únava, závrat, rozmazané videnie a nauzea sú časté nežiaduce reakcie Teysuna v kombinácii s cisplatinou.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Teysuna v kombinácii s cisplatinou sa zakladá predovšetkým na údajoch klinickej štúdie uskutočnenej s 593 pacientmi s pokročilou rakovinou žalúdka liečených týmto režimom. Okrem toho sú k dispozícii údaje po uvedení lieku na trh, zozbierané od viac ako 866 000 ázijských (hlavne japonských) pacientov.

U 593 pacientov liečených Teysunom v kombinácii s cisplatinou, boli najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (3. alebo vyššieho stupňa s výskytom najmenej 10 %): neutropénia, anémia a únava.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií podľa frekvencie sa používajú nasledujúce označenia: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). Frekvencie veľmi častých, častých a menej častých nežiaducich reakcií sú od 593 pacientov liečených Teysunom v kombinácii s cisplatinou v klinických skúšaniach. Frekvencie lekársky relevantných zriedkavých a veľmi zriedkavých nežiaducich reakcií sú stanovené na základe hlásení po uvedení lieku na trh od 866 000 pacientov v Ázii (väčšinou Japoncov) liečených terapiou založenou na Teysune. Každá položka je uvedená v kategórii s jej najčastejším výskytom a nežiaduce reakcie sa uvádzajú v skupinách frekvencií v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 9: Nežiaduce účinky zaznamenané podľa klesajúcej závažnosti v jednotlivých skupinách frekvencií

Trieda orgánových systémov[a]	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé / Veľmi zriedkavé**
Infekcie a nákazy			Neutropenická sepsa, septický šok, sepsa, infekcia, pneumónia, bakterémia, infekcia dýchacieho traktu, infekcia horných dýchacích ciest, akútna pyelonefritída, infekcia močových ciest, faryngitída, nazofaryngitída, rinitída, zubná infekcia kandidóza, orálny herpes, paronychia, furunkul	Reaktivácia hepatitídy typu B
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikova-ných novotvarov (cysty a polypy)			Krvácanie nádoru, nádorová bolesť	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia, leukopénia, anémia, trombocyto-pénia	Febrilná neutropénia, lymfopénia,	Pancytopénia, predĺžený protrombínový čas, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer, hypoprotrombinémia, skrátenie protrombínového času, granulocytóza, leukocytóza, eozinofília, lymfocytóza, zníženie počtu monocytov, zvýšenie počtu monocytov, trombocytémia	Roztrúsená intravaskulárna koagulácia
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť	
Poruchy endokrinného systému			Nadobličkové krvácanie	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Dehydratácia, hypokaliémia, hyponatriémia, hypokalciémia, hypomagneziémia, hypoalbuminémia, hyperkaliémia	Hyperglykémia, zvýšené hodnoty alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšené hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi, hypofosfatémia, hypermagneziémia, dna, hypoproteinémia, hyperglobulinémia, hyperlipidémia, znížený perorálny príjem	
Psychické poruchy		Insomnia	Stav zmätenosti, nepokoj, porucha osobnosti, halucinácie, depresia, úzkosť, znížené libido, sexuálna inhibícia	
Poruchy nervového systému	Periférna neuropatia	Závrat, bolesť hlavy, dysgeuzia	Cerebrovaskulárna príhoda, infarkt mozočku, cerebrovaskulárna porucha, kŕče, ischemická mŕtvica, synkopa, hemiparéza, afázia, ataxia, metabolická encefalopatia, strata vedomia, akustická neuritída, porucha pamäti, porucha rovnováhy, somnolencia, tremor, ageuzia, parosmia pocit pálenia, mravčenie	Leukoencefalo-patia, anosmia
Poruchy oka		Porucha videnia, porucha slzotvorby, konjunktivitída, porucha oka, porucha rohovky [b]	Alergia oka, pokles viečka, erytém očného viečka	

Trieda orgánových systémov[a]	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé / Veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu, hluchota	Vertigo, kongescia ucha, diskomfort ucha	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zlyhanie srdca, akútny infarkt myokardu, perikardiálny výpotok, fibrilácia predsiení, angina pectoris, fibrilácia srdca, tachykardia, palpitácie	
Poruchy ciev		Hypotenzia, trombóza hlbokých žíl, hypertenzia	Trombóza bedrovej tepny, hypovolemický šok, žilová trombóza končatín, trombóza, sčervenanie, žilová trombóza panvy, tromboflebitída, flebitída, povrchová flebitída, ortostatická hypotenzia, hematóm, hyperémia, nával horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe, epistaxia, čkanie, kašeľ	Pľúcna embólia, krvácanie z dýchacieho traktu, záťažové dyspnoe, faryngolaryngálna bolesť, rinorea, faryngálny erytém, alergická rinitída, dysfónia, produktívny kašeľ, kongescia nosa	Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinál-neho traktu	Hnačka, vracanie, nauzea, zápcha .	Gastrointestinálne krvácanie, stomatitída, gastrointestinálny zápal, flatulencia, bolesť brucha, dysfágia, abdominálny diskomfort, dyspepsia, sucho v ústach	Gastrointestinálna perforácia, ezofagitída, gastrointestinálna infekcia, ileus, gastrointestinálna obštrukcia, ascites, edém pier, ezofagálny spazmus, žalúdkový vred, gastroezofagálny reflux, refluxná gastritída, retroperitoneálna fibróza, gastrointestinálna porucha, análne krvácanie, hemoroidy, hypersekrécia slín, grganie, porucha slinnej žľazy, cheilitída, aerofágia, eruktácia, glosodýnia, bolesť úst, krehkosť zubov	Akútna pankreatitída, terminálna ileitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		Hyperbilirubinémia, zvýšená hladina alanínamino-transferázy, zvýšená hladina aspartátamino-transferázy	Abnormálny funkčný pečeňový test zvýšená gamaglutamyltransferáza,	Akútne zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie, vyrážka, hyperpigmentácia kože, suchá koža, pruritus, alopécia	Exfoliatívna vyrážka, odlupovanie kože, nekrolytický migrujúci erytém, krvavý pľuzgier, alergická dermatitída, kožná reakcia, dermatitída podobná akné, erytém, zvýšený sklon k modrinám, purpura, hyperhidróza nočné potenie, atrofia nechtov, porucha pigmentácie, zmena sfarbenia kože, hypertrichóza	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitívna reakcia, porucha nechtov
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Muskuloskeletová bolesť	Svalové spazmy, artralgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, , bolesť krku, bolesť kostí, opuch kĺbov, diskomfort končatín, napäté svalstvo, svalová slabosť	Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest		Zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie, zvýšená hladina močoviny v krvi	Toxická nefropatia, oligúria, hematúria, poškodenie obličiek, polakizúria, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, znížená hladina kreatinínu v krvi	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Erektilná dysfunkcia, citlivosť prsníkov, bolesť bradaviek	

Trieda orgánových systémov[a]	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé / Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava, asténia	Zápal sliznice, pyrexia, zníženie hmotnosti, periférny edém, zimnica	Multiorgánové zlyhávanie, stav zníženej výkonnosti, bolesť, edém, bolesť hrudníka, diskomfort hrudníka, generalizovaný edém, opuch tváre, miestny opuch, lokalizovaný edém, zvýšenie hmotnosti, včasné nasýtenie, pocit chladu, reakcie v mieste podania Injekcie, nauzea	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Kontúzia, chyba v medikácii	

[a] Nežiaduce reakcie z triedy orgánových systémov „Laboratórne a funkčné vyšetrenia“ boli znovu pridelené do klinicky vhodných tried orgánových systémov podľa ich cieľového orgánu.
Rozdielne výrazy preferované MedDRA, ktoré sa považovali za klinicky podobné, boli zoskupené pod jediný výraz.
[b]vrátane chyby epitelu rohovky, erózie rohovky, lézie rohovky, zákalu rohovky, perforácie rohovky, keratitídy, bodkovanej keratitídy, ulceróznej keratitídy, deficiencia limbálnych kmeňových buniek, zníženej ostrosti zraku, porucha zraku, zahmleného videnia.

Iné klinické štúdie s Teysunom v kombinácii s cisplatinou

Hoci štúdie Teysuna v kombinácii s cisplatinou, ktoré sa vykonali v Japonsku, používali dávky a dávkovacie schémy, ktoré sa líšia od tohto režimu, bezpečnostný profil vyplývajúci z týchto štúdií bol podobný, pričom najčastejšími toxicitami boli hematologické a gastrointestinálne toxicity, únava a anorexia.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh u pacientov s rakovinou žalúdka

Bezpečnostný profil Teysuna získaný z bezpečnostnej štúdie po uvedení lieku na trh, ktorá sa vykonala v Japonsku zúčastnilo sa jej 4 177 pacientov liečených Teysunom pre pokročilú rakovinu žalúdka, bol vo všeobecnosti podobný profilu, ktorý sa pozoroval u tohto režimu a v japonských registračných štúdiách (t. j. hlavné toxicity boli: leukocytopénia, anorexia a nauzea/vracanie).

Bezpečnosť lieku Teysuno u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC), u ktorých nie je možné pokračovať v liečbe iným fluórpyrimidínom v dôsledku syndrómu “ruka-noha” alebo kardiovaskulárnej toxicity

V podskupine 53 pacientov s mCRC, v rámci kohortovej štúdie s 200 pacientmi s rôznymi solídnymi nádormi, mohla väčšina týchto pacientov s mCRC (92 %), u ktorých sa počas chemoterapie založenej na kapecitabíne alebo 5-FU vyvinula kardiotoxicita, bezpečne prejsť na S-1 a pokračovať v liečbe, pričom rekurentná kardiotoxicita (stupeň 1) sa pozorovala u 8 %. Ďalšie nežiaduce účinky počas liečby S-1 v tejto podskupine zahŕňali hematologickú toxicitu 3. - 4. stupňa u 8 % a nehematologické nežiaduce účinky 2. - 4. stupňa u 36 % (neuropatia 15 %, infekcia 7 %, tromboembolická príhoda 6 %, hnačka 4 %, nauzea 2 %, syndróm ruka-noha 2 %).
V retrospektívnej kohortovej štúdii s 47 pacientmi s metastatickým kolorektálnym karcinómom z holandského registra kolorektálneho karcinómu (PLCRC), **ktorí prešli na S-1 z dôvodu** kapecitabínom vyvolaného syndrómu “ruka-noha” **(n=36)** alebo kardiotoxicity **(n=10), sa závažnosť HFS počas liečby S-1 znížila alebo úplne ustúpila a u žiadneho z 10 pacientov, ktorí prešli na S-1 z dôvodu kardiálnych nežiaducich účinkov, nebol zaznamenaný prípad recidívy kardiotoxicity.**.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Očná toxicita

Termíny pre očné toxicty súvisiace s liečbou boli kombinované nasledovne. Jediná nežiaduca reakcia 3. alebo vyššieho stupňa bola znížená zraková ostrosť.

- Porucha zraku zahŕňa nežiaduce reakcie, ako rozmazané videnie, diplopia, fotopsia, znížená zraková ostrosť a slepota.

- Porucha slzenia zahŕňa nežiaduce reakcie, ako zvýšené slzenie, suché oko a nadobudnutá dakryostenóza.
- Porucha oka zahŕňa nežiaduce reakcie, ako očný pruritus, očná hyperémia, podráždenie oka, porucha oka a pocit cudzieho telesa v očiach.

Neuropatia

Centrálna a periférna neuropatia bola zaznamenaná u pacientov liečených Teysunom v kombinácii s cisplatinou. Výraz periférna neuropatia zahŕňa nasledujúce zaznamenané nežiaduce reakcie: periférna senzorická neuropatia, parestézia, hypestézia, periférna neuropatia, polyneuropatia, neurotoxicita a dysestézia.

Osobitné populácie

Starší pacienti (pozri časť 4.2)

Porovnanie bezpečnosti medzi 71 pacientmi vo veku ≥ 70 rokov (starší pacienti) a 450 pacientmi vo veku < 70 rokov, ktorí boli liečení Teysunom v kombinácii s cisplatinou v štúdii FLAGS preukázalo, že výskyt všetkých nežiaducich reakcií 3. alebo vyššieho stupňa (62 % oproti 52 %), všetkých závažných nežiaducich reakcií (30 % oproti 19 %) a podiel predčasných odstúpení zo štúdie kvôli nežiaducim účinkom oboch liekov – Teysuna a cisplatiny (21 % oproti 12 %) sa javí byť vyšší u pacientov vo veku ≥ 70 rokov. Farmakokinetická analýza populácie preukázala, že expozícia 5-FU mala tendenciu zvyšovať sa s vekom, no rozsah zvýšenia sa nachádzal v rámci individuálnej variability. Tieto zmeny podmienené vekom súvisia so zmenami vo funkcii obličiek, stanovenej pomocou klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2).

Pohlavie

Medzi mužmi (n = 382) a ženami (n = 139) v štúdii FLAGS neboli klinicky relevantné rozdiely v bezpečnosti.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 5.2)

Porovnanie 218 pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek na začiatku (CrCl 51 až 80 ml/min) s 297 pacientmi s normálnou funkciou obličiek na začiatku (CrCl > 80 ml/min) liečenými Teysunom v kombinácii s cisplatinou v štúdii FLAGS naznačilo, že medzi pacientmi s ľahkou poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek nie sú žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti.

V štúdii, ktorá sa uskutočnila u pacientov s poruchou funkcie obličiek boli vo všetkých cykloch a vo všetkých skupinách najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami hnačka (57,6 %), nauzea (42,4 %), vracanie (36,4 %), únava (33,3 %) a anémia (24,2 %). V tejto štúdii sa 7 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek liečilo 20 mg/m^2 lieku Teysuno dvakrát denne, pričom 7 pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek dostávalo Teysuno 20 mg/m^2 raz denne. V 1. cykle neboli pozorované žiadne toxicity limitujúce dávku u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek. Incidencia nežiaducich príhod porúch krvi a lymfatického systému, ktoré boli pozorované vo všetkých cykloch, bola 28,6 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a 44,4 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka pre jedného pacienta v skupine s ťažkým poškodením bola na začiatku 12. cyklu znížená na 13,2 mg/m^2 raz denne kvôli nežiaducej reakcii (hnačka 2. stupňa) v 11. cykle.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s Teysunom samotným alebo v kombinácii s cisplatinou u pediatrických pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia jednorazová dávka Teysuna, akú niekto užil, bola 1 400 mg. U tohto pacienta sa vyvinula leukopénia (3. stupeň). Prejavy zaznamenaného akútneho predávkovania zahŕňajú nauzeu, vracanie, hnačku, mukozitídu, gastrointestinálne podráždenie, krvácanie, supresiu krvnej drene a zlyhávanie dýchania. Lekárske zvládnutie predávkovania musí zahŕňať obvyklé terapeutické a podporné medicínske intervencie zamerané na úpravu prítomných klinických prejavov a na predchádzanie ich možným komplikáciám.

V prípade predávkovania nie je k dispozícii žiadne známe antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antimetabolity, ATC kód: L01BC53.

Mechanizmus účinku

Teysuno je perorálny fluórpyrimidínový liek proti rakovine. Teysuno je kombinácia fixných dávok troch liečiv – tegafuru, ktorý sa po absorpcii mení na 5-FU – látka proti rakovine, gimeracilu, inhibítora dihydropyrimidí dehydrogenázy (DPD), ktorého úlohou je zabrániť degradácii 5-FU v tele, a oteracilu, inhibítora orotátfosforybozyltransferázy (OPRT), ktorý znižuje účinnosť 5-FU v normálnej gastrointestinálnej sliznici. Kombinácia tegafuru, gimeracilu a oteracilu bola nastavená v molárnom pomere 1:0,4:1 ako optimum pre zachovanie expozície 5-FU, a tým aj udržanie protinádorovej účinnosti, pričom znižuje toxicitu spojenú so samotným 5-FU.

Tegafur je prekurzor 5-FU s dobrou perorálnou biologickou dostupnosťou. Po perorálnom podaní sa tegafur postupne mení *in vivo* na 5-FU, najmä enzymatickou aktivitou CYP2A6 v pečeni. 5-FU sa metabolizuje v pečeni enzýmom DPD. 5-FU sa aktivuje v bunkách fosforyláciou na svoj aktívny metabolit 5-fluórdeoxyuridínmonofosfát (FdUMP). FdUMP a redukovaný folát sa viažu na tymidylátsyntázu, čo vedie k tvorbe ternárneho komplexu, ktorý inhibuje syntézu DNA. Navyše 5-fluóruridíntrifosfát (FUTP) sa inkorporuje do RNA, kde zapríčiňuje narušenie funkcií RNA.

Gimeracil inhibuje metabolizmus 5-FU tým, že reverzibilne a selektívne inhibuje DPD, ktorý je primárnym metabolickým enzýmom pre 5-FU, takže vyššie plazmatické koncentrácie 5-FU sa dosahujú podaním nižšej dávky tegafuru.

Po perorálnom podaní sa oteracil distribuuje vo vysokých koncentráciách do normálnych tkanív gastrointestinálneho traktu, zatiaľ čo značne nižšie koncentrácie sa v štúdiách na zvieratách pozorovali v krvi a nádorovom tkanive.

Farmakodynamické účinky

V štúdii stupňovania dávok, v ktorej sa porovnávala tolerabilita 5-FU u Teysuna a tegafuru + gimeracilu (nie oteracilu), sa nedala za neprítomnosti oteracilu dosiahnuť v skupine tegafur + gimeracil dávkovacia hladina 25 mg/m^2, nakoľko sa vyskytli toxicity limitujúce dávku (hnačka 3. stupňa u 2 pacientov a kardio-respiračná zástava u 1 pacienta). Farmakokinetický profil 5-FU bol podobný za prítomnosti aj absencie oteracilu.

Priemerná maximálna koncentrácia 5-FU v plazme (C_{max}) a hodnoty plochy pod krivkou koncentrácia-čas (AUC) boli približne 3-krát vyššie po podaní Teysuna, než po podaní samotného tegafuru, a to napriek 16-krát nižšej dávke Teysuna (50 mg tegafuru) v porovnaní so samotným tegafurom (800 mg) – tieto hodnoty sa prisudzujú inhibícii DPD gimeracilom. Maximálna plazmatická koncentrácia

uracilu sa pozorovala po 4 hodinách s návratom na východziu úroveň počas približne 48 hodín po podaní dávky, čo naznačuje reverzibilitu inhibície DPD gimeracilom.

Štúdia účinku Teysuna na repolarizáciu srdca, vykonaná u pacientov s pokročilou rakovinou žalúdka zodpovedala definícii negatívnej štúdie podľa smerníc Medzinárodnej konferencie o harmonizácii (International Conference on Harmonisation ,ICH). Medzi absolútnymi hodnotami intervalu QTcF alebo zmenami východzích hodnôt a maximálnou plazmatickou koncentráciou zložiek Teysuna sa nezistil konzistentný vzťah.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia fázy I stanovila aktuálny režim vyhodnotením skupín s Teysunom a cisplatinou s 30 mg/m^2 a 60 mg/m^2 (zistené toxicity limitujúce dávku [dose-limiting toxicities, DLT] boli: únava, hnačka a dehydratácia), 25 mg/m^2 a 60 mg/m^2, a 25 mg/m^2 a 75 mg/m^2. Napriek chýbajúcim DLT v poslednej skupine sa dávka cisplatiny nezvýšila za hranicu 75 mg/m^2.
V štúdii fázy III – FLAGS – nebol počas 1. cyklu zjavný vzťah medzi AUC 5-FU (skupina Teysunom/cisplatinou) a koncentráciou 5-FU (skupina s 5-FU/cisplatinou) a výsledkami účinnosti, ako celkové prežitie (overall survival, OS) alebo prežitia bez progresie ochorenia (progression-free survival, PFS).

Vykonala sa štúdia fázy I na vyhodnotenie farmakokinetiky zložiek lieku Teysuno a ich metabolitov u onkologických pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. V tejto štúdii sa protinádorová aktivita merala najlepšou celkovou odpoveďou nádoru. U väčšiny (70,4 %) pacientov bola najlepšou odpoveďou stabilizácia ochorenia (Stabilné ochorenie) (podľa hodnotenia skúšajúceho na základe kritérií RECIST) a u 29,6 % pacientov bola najlepšou odpoveďou ochorenia progresia ochorenia (Progresívne ochorenie). V prvom cykle liečby neboli pozorované žiadne toxicity limitujúce dávku.

Pokročilá rakovina žalúdka

Výsledky multicentrickej, mnohonárodnostnej (s výnimkou Ázie), randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej klinickej štúdie fázy III (FLAGS) podporujú použitie Teysuna v kombinácii s cisplatinou v liečbe pacientov s pokročilou rakovinou žalúdka. V tejto štúdii bolo 521 pacientov randomizovaných na liečbu Teysunom (25 mg/m^2 perorálne dva razy denne počas 21 dní, po ktorých nasledovala 7-dňová prestávka) a cisplatinou (75 mg/m^2 podaných formou intravenóznej infúzie raz za 4 týždne), a 508 pacientov bolo randomizovaných na liečbu 5-FU (1 000 mg/m^2/24 h podaných formou kontinuálnej intravenóznej infúzie v 1. – 5. deň, čo sa zopakovalo každé 4 týždne) a cisplatinou (100 mg/m^2 formou intravenóznej infúzie v 1. deň, čo sa zopakovalo každé 4 týždne). Charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Demografické a východzie charakteristiky pacientov v štúdii FLAGS

	Teysuno + cisplatina 75 mg/m^2 (n=521)	**5-FU + cisplatina 100 mg/m^2 (n=508)**
Pohlavie, n (%)		
Muži	382 (73)	347 (68)
Ženy	139 (27)	161 (32)
Vek, roky		
Medián (rozmedzie)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
Belosi		
Černosi alebo afroameričania	447 (86)	438 (86)
Ázijci	5 (1,0)	7 (1,4)
Americkí indiáni alebo domorodí	4 (0,8)	4 (0,8)
obyvatelia Aljašky	4 (0,8)	6 (1,2)
Iní	61 (12)	53 (10)
Stav výkonnosti (ECOG), n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokalizácia primárnej lézie, n (%)		
Žalúdok	438 (84)	417 (82)
Gastroezofagálny prechod	82 (16)	88 (17)
Obe miesta	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatická choroba, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥2 metastatické miesta	340 (65)	327 (64)

Pokiaľ ide o primárny koncový bod celkového prežitia, Teysuno v kombinácii s cisplatinou nebol horší ako 5-FU v kombinácii s cisplatinou (pozri tabuľku 11). V čase primárnej analýzy bol medián dĺžky sledovania, čo sa týka celkového prežitia v celom analyzovanom súbore údajov 18,3 mesiaca.

Tabuľka 11: Celkové prežitie a prežitie bez progresie ochorenia v štúdii FLAGS

	Teysuno + cisplatina		**5-FU + cisplatina**		
Koncový bod Populácia	**n**	**Medián [95% IS] mesiacov**	**n**	**Medián [95% IS] mesiacov**	**Pomer rizík [95% IS]**
Celkové prežitie					
Podľa liečebného zámeru	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Celý analyzovaný súbor	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Prežitie bez progresie ochorenia					
Celý analyzovaný súbor	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

IS = interval spoľahlivosti, Celý analyzovaný súbor = všetci randomizovaní, liečení pacienti, analyzovaní ako alokovaní (primárna analýza populácie)

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Teysunom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre adenokarcinóm žalúdka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Metastatický kolorektálny karcinóm po zmene liečby na Teysuno, keď nebolo možné pokračovať v liečbe iným fluoropyrimidínom v dôsledku syndrómu "ruka-noha" alebo kardiovaskulárnej toxicity.

V rámci európskej kohortovej štúdie s 200 pacientmi, ktorí z dôvodu kardiotoxicity prešli z liečby založenej na 5-FU alebo kapecitabíne na pokračujúcu liečbu založenú na Teysune, existuje podskupina pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (n=53). V tejto mCRC podskupine bola väčšina pacientov (92 %) schopná bezpečne prejsť na Teysuno a pokračovať v liečbe bez ohľadu na kombinácie liečby, pričom recidíva kardiotoxicity sa pozorovala u 8 % (všetky 1. stupňa). Pri tejto zmene liečby bolo 100 % pacientov schopných dokončiť plánovanú chemoterapiu. Okrem toho, u pacientov s CRC s metastatickým ochorením bol medián celkového prežívania 26 mesiacov (95 % IS 22 - 31) s 5-ročným prežívaním predstavujúcim 12 %.

V retrospektívnej kohortovej štúdii s 47 pacientmi s metastatickým kolorektálnym karcinómom z holandského registra kolorektálneho karcinómu (PLCRC), ktorí prešli na liečbu S-1 v dôsledku syndrómu "ruka-noha" vyvolaného kapecitabínom (n=36) alebo kardiotoxicity (n=10), bol medián času od začiatku liečby kapecitabínom do prvej zdokumentovanej progresie ochorenia po začatí liečby s S-1 414 dní (95 % interval spoľahlivosti 332-568 dní).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) jednorazovej a viacnásobnej dávky Teysuna v kombinácii s cisplatinou sa hodnotila v troch štúdiách. Uskutočnilo sa osemnásť doplňujúcich FK štúdií s použitím relevantných režimov ako monoterapie. Všetky štúdie sa uskutočnili u pacientov s rakovinou.

Absorpcia

Po podaní jednorazovej dávky 50 mg Teysuna (vyjadrenej ako obsah tegafuru) u ľudí (približne 30 mg/m^2 na základe plochy povrchu tela s hodnotou 1,56 až 2,10 m^2 u typického pacienta, n = 14), medián t_{max} zložiek Teysuna – tegafur, gimeracil a oteracil – bol 0,5; 1,0 a 2,0 hodiny v uvedenom poradí a priemer ± štandardná odchýlka (SD) $AUC_{0\text{-}inf}$ a C_{max} boli 14 595 ± 4 340 ng.h/ml a 1 762 ± 279 ng/ml pre tegafur, 1 884 ± 640 ng.h/ml a 452 ± 102 ng/ml pre gimeracil, 556 ± 281 ng.h/ml a 112 ± 52 ng/ml pre oteracil. Medián t_{max} pre 5-FU bol 2,0 hodiny a priemerná $AUC_{0\text{-}inf}$ a C_{max} bola 842 ± 252 ng.h/ml a 174 ± 58 ng/ml. Hladiny tegafuru, gimeracilu, oteracilu a 5-FU boli kvantifikovateľné počas 10 hodín po podaní dávky. Po podaní dávok 30 mg/m^2 sa podmienky rovnovážneho stavu pre tegafur, gimeracil a oteracil dosiahli najneskôr v 8. deň.

Po podaní viacnásobných dávok (30 mg/m^2, vyjadrených ako obsah tegafuru, dva razy denne počas 14 dní, n = 10), medián t_{max} tegafuru, gimeracilu a oteracilu bol 0,8; 1,0 a 2,0 hodiny v uvedenom poradí a príslušný priemer ± SD $AUC_{(0\text{-}12h)}$ a C_{max} boli 19 967 ± 6 027 ng.h/ml a 2 970 ± 852 ng/ml pre tegafur, 1 483 ± 527 ng.h/ml a 305 ± 116 ng/ml pre gimeracil a 692 ± 529 ng.h/ml a 122 ± 82 ng/ml pre oteracil. Medián t_{max} pre 5-FU bol 2,0 hodiny a priemerná $AUC_{(0\text{-}12h)}$ a C_{max} boli 870 ± 405 ng.h/ml a 165 ± 62 ng/ml v uvedenom poradí.

Podanie Teysuna v stave sýtosti viedlo k zníženej $AUC_{0\text{-}inf}$ oteracilu o približne 71 % a gimeracilu o približne 25 % vo vzťahu k podaniu nalačno. Súbežné podanie inhibítora protónovej pumpy (proton pump inhibitor, PPI) znížilo účinok potravy na farmakokinetický profil oteracilu, no nie v dostatočnom rozsahu na to, aby celkom anulovalo účinok potravy. $AUC_{0\text{-}inf}$ 5-FU sa znížila za podmienok sýtosti oproti užitiu nalačno o 15 % a expozícia tegafuru sa pôsobením potravy nezmenila (čím sa demonštrovala absencia účinku potravy).

Priemerná $AUC_{0\text{-}inf}$ a C_{max} bola pre 5-FU približne 3-krát väčšia po podaní Teysuna (50 mg vyjadrených ako obsah tegafuru) než po podaní samotného tegafuru (800 mg), zatiaľ čo hodnoty $AUC_{0\text{-}inf}$ a C_{max} pre metabolit 5-FU, α-fluór-β-alanín (FBAL), boli približne 15- až 22-krát nižšie po podaní Teysuna, než po podaní tegafuru.

Oteracilová zložka Teysuna neovplyvnila farmakokinetické profily 5-FU, tegafuru, gimeracilu, FBALu alebo uracilu. Gimeracilová zložka neovplyvnila farmakokinetický profil tegafuru.

Distribúcia

Väzba oteracilu, gimeracilu, 5-FU a tegafuru na bielkoviny bola 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % a 52,3 % v uvedenom poradí. Väzba na bielkoviny v ľudskom sére nezávisela od koncentrácie – pre oteracil, gimeracil a 5-FU v rozpätí od 0,1 do 1,0 µg/ml a v rozpätí 1,2 až 11,8 µg/ml pre tegafur.

Nie sú k dispozícii klinické údaje o distribúcii rádioaktívne značkených zložiek Teysuna. Hoci nie sú k dispozícii intravenózne údaje pre Teysuno u ľudí, distribučný objem sa dá zhruba odhadnúť z údajov o zdanlivom distribučnom objeme a exkrécii močom ako 16 l/m^2 pre tegafur, 17 l/m^2 pre gimeracil a 23 l/m^2 pre oteracil.

Biotransformácia

Hlavná metabolická dráha tegafuru je premena na 5-FU prostredníctvom CYP2A6 v pečeni, pričom gimeracil bol v homogenáte ľudskej pečene (frakcia S9) s lítiovou soľou adenozín-3'-fosfát-5'-fosfosulfátu (PAPS; je to kofaktor sulfotransferázy) alebo nikotínamidadeníndinukleotidfosfátom (NADPH) stabilný. Podľa výsledkov štúdií *in vitro* sa časť oteracilu prostredníctvom žalúdkovej tekutiny neenzymaticky degraduje na 5-azauracil (5-AZU) a potom sa v tráviacom trakte mení na kyselinu kyanurovú (cyanuric acid, CA). 5-AZU a CA neinhibujú enzýmovú aktivitu OPRT. Vzhľadom na nízku permeabilitu sa v pečeni metabolizuje len malé množstvo oteracilu.

Hodnotenie pomocou mikrozómov ľudskej pečene i*n vitro* naznačilo, že ani tegafur, gimeracil alebo oteracil nevykazujú žiadne relevantné inhibičné účinky na enzýmové aktivity testovaných izoforiem cytochrómu P450 (t.j. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4).

Hodnotenie pomocou primárnych kultúr ľudských hepatocytov i*n vitro* indikovalo, že tegafur (0,7 – 70 µM), gimeracil (0,2 – 25 µM) a oteracil (0,04 – 4 µM) má malý alebo žiaden indukčný účinok na metabolické aktivity CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4/5.

Využitím plazmatických koncentrácií uracilu na stanovenie aktivity DPD v klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne výrazné zmeny v plazmatických koncentráciách uracilu po podaní jednorazovej dávky 800 mg tegafuru, zatiaľ čo plazmatické koncentrácie výrazne stúpli po podaní jednorazovej dávky 50 mg Teysuna (odrážajúcej inhibíciu DPD gimeracilom). Po jednorazovej dávke Teysuna (50 mg) a viacnásobných dávkach Teysuna (30 mg/m^2 dva razy denne) sa u ľudí pozorovali maximálne koncentrácie uracilu odrážajúce inhibíciu DPD približne 4 hodiny po podaní dávky. Podobná inhibícia sa pozorovala po jednorazovej a viacnásobnej dávke. Plazmatické koncentrácie uracilu sa vrátili k východzím hodnotám približne 48 hodín po podaní dávky, čo naznačovalo reverzibilitu inhibície DPD gimeracilom.

Eliminácia

U človeka bol zdanlivý konečný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) 5-FU, pozorovaný po podaní Teysuna (obsahujúceho tegafur – prekurzor 5-FU), dlhší (približne 1,6 – 1,9 h), než polčas eliminácie po predchádzajúcom intravenóznom podaní 5-FU (10 až 20 minút). Po jednorazovej dávke Teysuna sa hodnoty $t_{1/2}$ pre tegafur pohybovali v rozmedzí od 6,7 do 11,3 h; pre gimeracil v rozmedzí 3,1 do 4,1 h a pre oteracilu v rozmedzí od 1,8 do 9,5 h.

Po jednorazovej dávke Teysuna sa približne 3,8 % až 4,2 % podaného tegafuru, 65 % až 72 % podaného gimeracilu a 3,5 % až 3,9 % podaného oteracilu vylúčilo močom bez zmeny. Čo sa týka metabolitov – 9,5 % až 9,7 % podaného tegafuru sa vylúčilo močom vo forme 5-FU a približne 70 % až 77 % vo forme FBAL, čo predstavovalo približne 83 % až 91 % podanej dávky Teysuna (spolu tegafur + 5-FU + FBAL). Gimeracil nemal po podaní Teysuna žiaden účinok na renálny klírens tegafuru, FBAL a 5-FU, ako vyplýva z porovnania ich klírensu po podaní samotného tegafuru.

Linearita/nelinearita

V japonskej štúdii fázy I, ktorá použila 5 dávkovacích skupín s dávkami v rozmedzí od 25 do 200 mg/telo, sa pozorovalo dávke úmerné zvýšenie expozície tegafuru, gimeracilu a oteracilu. Avšak zvýšenie expozície 5-FU malo tendenciu byť vyššie, než by bolo proporcionálne k zvýšeniu dávky tegafuru.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Analýza zložiek a metabolitov Teysuna prostredníctvom analýzy populačnej farmakokinetiky stanovila u 315 pacientoch vplyv rôznych faktorov, vrátane pohlavia, veku, potravy, príslušnosti k etniku (belosi oproti ázijcom), funkcie obličiek a funkcie pečene. Funkcia obličiek, charakterizovaná klírensom kreatinínu, bola primárnym faktorom, ktorý ovplyvňoval expozíciu gimeracilu a expozíciu 5-FU. Akonáhle klesla funkcia obličiek, dostavilo sa zvýšenie expozície 5-FU v rovnovážnom stave. Táto analýza tiež ukázala, že trend v zmenách farmakokinetiky Teysuna, pozorovaný so zvyšujúcim sa vekom, súvisel so zmenami funkcie obličiek stanovených klírensom kreatinínu.

Porucha funkcie obličiek

V monoterapeutickej štúdii Teysuna fázy I, ktorá skúmala farmakokinetiku zložiek a metabolitov u pacientov s normálnou a porušenou funkciou obličiek, u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 51 to 80 ml/min), ktorým sa podávala rovnaká monoterapeutická dávka – 30 mg/m^2 dva razy denne (čo je maximálna tolerovaná dávka pre monoterapiu), pretože sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CrCl > 80 ml/min) zaznamenalo zvýšenie priemernej $AUC_{0\text{-}inf}$ 5-FU vo vzťahu k hodnotám u normálnych pacientov. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 až 50 ml/min), ktorým sa podávala znížená dávka 20 mg/m^2 dva razy denne, nejavili žiadne signifikantné zvýšenie priemernej $AUC_{0\text{-}inf}$ 5-FU vo vzťahu k hodnotám zisteným u normálnej skupiny. Zvýšenie expozície 5-FU u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek v tejto štúdii spolu s výsledkami simulácie v rámci populačnej farmakokinetickej analýzy naznačuje, že dávka Teysuna 25 mg/m^2 dva razy denne u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek môže dosiahnuť plazmatické koncentrácie 5-FU podobné tým, ktoré sa získali u pacientov s normálnou funkciou obličiek, ktorým sa podávalo 30 mg/m^2 dva razy denne ako monoterapia a tiež plazmatické koncentrácie u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podávalo 20 mg/m^2 denne.

Po znížení dávky lieku Teysuno 20 mg/m^2, podávaného raz denne skupine s ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min), boli hodnoty 5-FU po jednorazovej dávke $AUC_{0\text{-}inf}$ a po viacnásobných dávkach $AUC_{0\text{-}\tau}$ približne 2-krát vyššie v skupine s ťažkým poškodením funkcie obličiek ako v skupine s normánou funkciou obličiek, ktorá dostávala 30 mg/m^2 dvakrát denne. Preto možno očakávať, že denná expozícia 5-FU bude v týchto skupinách podobná, keďže u pacientov v skupine s ťažkým poškodením funkcie obličiek je denná expozícia 5-FU je založená na podávaní lieku Teysuno raz denne, zatiaľ čo denná expozícia 5-FU u pacientov s normálnou funkciou obličiek je založená na podávaní lieku Teysuno dvakrát denne. Treba však poznamenať, že expozícia 5-FU môže variovať a môže byť neočakávane vyššia u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek v dôsledku fluktuácie obličkových funkcí u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene

Hodnoty AUC 5-FU, tegafuru, gimeracilu alebo oteracilu, buď po jednorazovom alebo viacnásobnom podaní dávky Teysuna 30 mg/m^2 dva razy denne u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s tými, ktorí majú normálnu funkciu pečene, nevykazujú signifikantné rozdiely. Po jednorazovom podaní dávky sa zaznamenalo štatisticky signifikantné zníženie C_{max} 5-FU a gimeracilu v skupine s ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s hodnotami u normálnej skupiny, no tento rozdiel sa nepozoroval po viacnásobnom podaní dávky.

Etnické rozdiely

Farmakokinetiku monoterapie Teysunom skúmala štúdia fázy I u pacientov ázijského (Čína, Malajzia) a belošského (US) pôvodu. Konzistentne s nižšou aktivitou CYP2A6 u ázijských pacientov bola hodnota $AUC_{0\text{-}12}$ tegafuru vyššia a $t_{1/2}$ dlhší u ázijskej skupiny v porovnaní s belošskou skupinou. Hodnoty $AUC_{0\text{-}12}$ gimeracilu a uracilu sú medzi obidvomi skupinami porovnateľné, čo naznačuje, že inhibícia DPD bola podobná u ázijskej aj belošskej skupiny. Expozícia 5-FU nebola medzi obidvomi skupinami štatisticky významne odlišná. Hodnoty $AUC_{0\text{-}12}$ oteracilu u ázijskej skupiny boli približne polovičné oproti týmto hodnotám u belošskej skupiny, no tento rozdiel nebol štatisticky signifikantný v dôsledku jeho širokej individuálnej variability.

Štúdie u japonských pacientov naznačili vplyv polymorfizmu CYP2A6*4 na farmakokinetiku Teysana. Hoci varianty CYP2A6 sú spojené s farmakokinetickou variabilitou tegafuru, hodnota AUC gimeracilu, ktorá je ovplyvnená funkciou obličiek, je kľúčový determinant farmakokinetickej variability 5-FU. V štúdii fázy III (FLAGS) bola hodnota AUC tegafuru signifikantne vyššia u pacientov s alelou pre CYP2A6*4, avšak nebol zistený signifikantný rozdiel u AUC 5-FU a vo výskyte nežiaducich účinkov. Preto sa polymorfické rozdiely CYP2A6 medzi ázijskou a západnou populáciou nejavia ako kľúčový determinant rozdielov v MTD medzi populáciami. Avšak obmedzené údaje o genotype CYP2A6*4/*4 u japonských pacientov liečených Teysunom naznačujú signifikantne znížené hladiny 5-FU v tejto subpopulácii. Pre túto subpopuláciu nevieme poskytnúť odporúčanie dávkovania. Alela pre CYP2A6*4 je v európskej populácii menej častá.

Pediatrická populácia

S Teysunom sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity opakovaných dávok u potkanov, psov a opíc vyvolali zmeny typicky spojené s podávaním lieku proti rakovine, ktorý vyvoláva cytotoxické účinky na populáciách rýchlo sa deliacich buniek, ako anémia, zníženie funkcií imunitného a tráviaceho systému, narušenie spermatogenézy a atrofiu mužských a ženských pohlavných orgánov.

Liečba Teysunom vyvolala rôzne kožné účinky u potkanov (keratóza tlapky a chvosta) a psov (chrasty a erózie na koži). Navyše sa po opakovaných dávkach pozorovala hyperpigmentácia kože a očí a rohovková opacita u psov a katarakty u potkanov. Tieto zmeny boli reverzibilné.

Teysuno sa nejaví, že by ovplyvňoval samčiu alebo samičiu plodnosť u potkanov, avšak podanie v ktoromkoľvek čase po počatí spôsobilo viacero vonkajších, viscerálnych a skeletových abnormalít plodu potkanov a králikov. Preto jestvuje vysoké riziko vývojovej toxicity pri klinických dávkach, najmä v dôsledku tegafuru (5-FU) a v menšej miere oteracilu.

Teysuno nebol karcinogénny ani u potkanov, ani u myší. Amesovým testom *in vitro* sa nezistilo, že by Teysuno mal mutagénny účinok. Teysuno bol *in vitro* klastogénny, na pľúcnych bunkách čínskeho škrečka a *in vivo* bol slabo klastogénny na kostnej dreni myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly
monohydrát laktózy
stearát horečnatý

Obal kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E 171)
nátriumlaurylsulfát
mastenec

Atrament na potlač
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
indigokarmín (E 132)
karnaubský vosk
bielený šelak
glycerolmonooleát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné blistre z PCTFE/PVC/ALU, každý obsahuje 14 kapsúl. Každé balenie obsahuje buď 42 kapsúl alebo 84 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po manipulácii s kapsulami si treba umyť ruky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14.03.2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19.11.2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg tegafuru, 4,35 mg gimeracilu a 11,8 mg oteracilu (vo forme soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly.

42 kapsúl
84 kapsúl
126 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Nordic Group B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrdé kapsuly
tegafur/gimeracil/oteracil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg tegafuru, 5,8 mg gimeracilu a 15,8 mg oteracilu (vo forme soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly.

42 kapsúl
84 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Nordic Group B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Teysuno a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Teysuno
3. Ako užívať Teysuno
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Teysuno
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Teysuno a na čo sa používa

Teysuno obsahuje liečivá tegafur, gimeracil a oteracil.

Teysuno patrí do triedy fluórpyrimidínových liečiv, známych ako „cytostatiká“, ktoré zastavujú rast rakovinových buniek.

Teysuno predpisujú lekári na:
- liečbu dospelých s pokročilou rakovinou žalúdka a užíva sa s cisplatinou, ktorá je ďalším liekom proti rakovine.
- liečbu rakoviny hrubého čreva a konečníka, ktorá sa rozšírila (metastázovala) a pri ktorej nie je možné začať alebo pokračovať v liečbe iným fluórpyrimidínom (protinádorová liečba z rovnakej skupiny liekov ako Teysuno) z dôvodu vedľajších účinkov na kožu rúk alebo nôh (syndróm ruka-noha) alebo na srdce. U týchto pacientov sa Teysuno používa samostatne alebo v kombinácii s inými protinádorovými liekmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Teysuno

Neužívajte Teysuno
- ak ste alergický na tegafur, gimeracil, oteracil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate iný fluórpyrimidínový liek proti rakovine, ako fluóruracil a kapecitabín, alebo ste mali závažné a neočakávané reakcie na fluórpyrimidíny
- ak viete, že nemáte aktívny enzým dihydropyrimidín dehydrogenázu (skratka DPD) (úplný nedostatok DPD)
- ak ste tehotná alebo dojčíte
- ak máte závažné poruchy krvi
- ak máte ochorenie obličiek, ktoré si vyžaduje dialýzu
- ak sa teraz liečite alebo ste sa v posledných 4 týždňoch liečili brivudínom v rámci liečby infekcie vírusom herpes zoster (ovčích kiahní alebo pásového oparu).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Teysuno, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- poruchy krvi
- chorobu obličiek
- problémy so žalúdkom a/alebo črevom, ako je bolesť, hnačka, vracanie a dehydratácia (odvodnenie)
- poruchy očí, ako je „suché oko“ alebo zvýšené slzenie.
- infekciu pečene vírusom hepatitídy typu B v súčasnosti alebo ste ju mali v minulosti, pretože váš lekár vás môže chcieť dôkladnejšie sledovať
- čiastočný nedostatok aktivity enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD)
- člena rodiny, ktorý má čiastočný alebo úplný nedostatok aktivity enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD)

Nedostatok DPD: Nedostatok DPD je genetická porucha, ktorá zvyčajne nie je spojená so zdravotnými problémami, pokiaľ neužívate určité lieky. Ak máte nedostatok DPD a užívate Teysuno, existuje u vás zvýšené riziko závažných vedľajších účinkov (uvedených v časti 4. Možné vedľajšie účinky). Pred začatím liečby sa odporúča podstúpiť vyšetrenie na zistenie nedostatku DPD. Ak nemáte žiadnu aktivitu tohto enzýmu, neužívajte Teysuno. Ak máte zníženú aktivitu tohto enzýmu (čiastočný nedostatok), váš lekár vám môže odporučiť zníženú dávku. Napriek tomu, že máte negatívne výsledky vyšetrenia na zistenie nedostatku DPD, stále sa u vás môžu vyskytnúť závažné a život ohrozujúce vedľajšie účinky.

Deti a dospievajúci
Teysuno sa neodporúča pre deti do veku 18 rokov.

Iné lieky a Teysuno
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Brivudín (antivírusový liek na liečbu pásového oparu alebo ovčích kiahní) nesmiete užívať súbežne s liečbou Teysunom (vrátane prestávok, keď kapsuly Teysuna neužívate).
Ak ste užívali brivudín, musíte pred začatím užívania Teysuna čakať najmenej 4 týždne po ukončení liečby brivudínom. Pozri tiež časť „Neužívajte Teysuno“.

Musíte byť tiež zvlášť opatrný(á), ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- iné lieky na báze fluórpyrimidínu, ako napríklad antimykotikum (liek proti plesniam) flucytozín. Teysuno nemožno nahradiť iným fluórpyrimidínovým liekom užívaným ústami.
- inhibítory enzýmu CYP2A6, ktorý aktivuje Teysuno, ako tranylcypromín a metoxalén
- kyselinu folínovú (často používaná v chemoterapii s metotrexátom)
- lieky na zriedenie krvi: antikoagulanciá na báze kumarínových derivátov, ako warfarín
- lieky na liečbu záchvatov alebo trasu, ako fenytoín
- lieky na liečbu dny, ako alopurinol.

Teysuno a jedlo a nápoje

Teysuno sa má užívať najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo hodinu po jedle.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak ste tehotná alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, nesmiete užívať Teysuno.
Muži musia používať antikoncepčné prostriedky počas liečby a 3 mesiace po liečbe Teysunom.
Ženy musia používať antikoncepčné prostriedky počas liečby a 6 mesiacov po liečbe Teysunom.
Ak počas tohto obdobia otehotniete, musíte to povedať vášmu lekárovi.
Ak užívate Teysuno, nesmiete dojčiť.
Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vedeniu vozidiel alebo obsluhe strojov venujte zvýšenú pozornosť, nakoľko Teysuno môže u vás vyvolať únavu, nevoľnosť alebo spôsobiť rozmazané videnie. Ak máte akékoľvek pochybnosti, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Teysuno obsahuje laktózu (druh cukru).
Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Teysuno

Vždy užívajte Teysuno presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý(á), overte si to u svojho lekára.

Váš lekár vám povie, akú dávku máte užívať, kedy ju máte užívať a ako dlho ju máte užívať. Vašu dávku Teysuna určí váš lekár na základe vašej výšky a hmotnosti. Ak sa u vás prejavia nežiaduce účinky, ktoré sú príliš závažné, lekár vám môže dávku znížiť.

Kapsuly Teysuna sa prehĺtajú s vodou najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 1 hodinu po jedle. Teysuno sa musí užívať dva razy denne (ráno a večer).

Pri rakovine žalúdka:
Kapsuly Teysuna sa obvykle užívajú počas 21 dní, po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka (počas nej sa kapsuly neužívajú). Toto 28-dňové obdobie predstavuje jeden liečebný cyklus. Tieto cykly sa opakujú.

Teysuno vám budú podávať spolu s iným liekom proti rakovine, ktorý sa nazýva cisplatina. Užívanie cisplatiny sa ukončí po 6 liečebných cykloch. Po ukončení užívania cisplatiny sa môže pokračovať v užívaní Teysuna.

Pri rakovine hrubého čreva alebo konečníka, ktorá sa rozšírila:
Kapsuly Teysuna sa obvykle užívajú 14 dní, po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka (počas nej sa kapsuly neužívajú). Toto 21-dňové obdobie predstavuje jeden liečebný cyklus. Tieto cykly sa opakujú.

Teysuno sa môže podávať s inými liekmi proti rakovine (cisplatina, oxaliplatina, irinotekán alebo bevacizumab), ktoré budú závisieť od vašej liečby.

Ak užijete viac Teysuna, ako máte
Ak užijete viac kapsúl, ako máte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Teysuno
V žiadnom prípade neužite vynechanú dávku a neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Namiesto toho pokračujte v pravidelnom dávkovacom rozvrhu a informujte svojho lekára.

Ak prestanete užívať Teysuno
Ukončenie liečby Teysunom nevyvoláva žiadne vedľajšie účinky. V prípade, že užívate lieky na zriedenie krvi alebo lieky proti záchvatom, môže si ukončenie užívania Teysuna vyžiadať, aby váš lekár upravil dávku vašich liekov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Teysuno môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Zatiaľ čo niektoré príznaky pacienti ľahko určia ako vedľajšie účinky, určenie niektorých iných príznakov si vyžaduje krvné skúšky. Váš lekár s vami tieto otázky prediskutuje a vysvetlí vám možné

riziká a prínosy tejto liečby.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) zahŕňajú:

- **Hnačku, nevoľnosť, vracanie, zápchu**
  - Ak máte hnačku častejšie ako 4-krát za deň alebo uprostred noci, alebo ak cítite bolesť v ústach a súčasne máte hnačku, **prestaňte užívať Teysuno a ihneď sa spojte so svojím lekárom**.
  - Ak sa u vás objaví hnačka, vyhnite sa jedlám bohatým na vlákninu ako aj mastným a koreneným jedlám.
  - Medzi jedlami vypite čo najviac tekutín, aby ste nahradili ich stratu a predišli dehydratácii, nízkemu objemu krvi a nerovnováhe solí alebo chemických zlúčenín v krvi.
  - Ak pocítite nevoľnosť a vraciate dávku lieku, určite to oznámte svojmu lekárovi. Nenahradzujte dávku, ktorú ste vracali.
  - Ak vraciate častejšie než dva razy za 24 hodín, **prestaňte užívať Teysuno a ihneď sa spojte so svojím lekárom.**
  - Pomoc pri zvládnutí nevoľnosti a vracania:
    - keď pocítite nevoľnosť, ľahnite si alebo sa niekoľko razy zhlboka nadýchnite
    - vyhýbajte sa tesnému odevu
- **Nízky počet červených krviniek**, ktorý vedie k chudokrvnosti:
  - Môžu sa u vás objaviť príznaky, ako studené ruky a nohy, bledosť, závrat, únava, dýchavičnosť.
  - Ak spozorujete niektorý z horeuvedených príznakov, vyhýbajte sa ťažkej práci a doprajte si dostatok spánku a odpočinku.
- **Nízky počet bielych krviniek**, ktorý vedie k zvýšenému riziku závažných miestnych (napr. v ústach, pľúcach, v močových cestách) alebo krvných infekcií.
  - Môžu sa u vás objaviť príznaky, ako horúčka, zimnica, kašeľ, bolesť hrdla.
  - Ak máte horúčku 38,5 °C alebo vyššiu, **prestaňte užívať Teysuno a ihneď sa spojte so svojím lekárom.**
  - Aby ste predišli infekcii, vyhýbajte sa zaľudneným miestam, po návrate domov si vykloktajte hrdlo a umyte si ruky pred jedlom a pred použitím toalety a po ňom.
- **Nízky počet krvných doštičiek**, ktorý vedie k zvýšenej možnosti krvácania:
  - Ak krvácate z kože, úst (zapríčinené čistením zubov), nosa, dýchacích ciest, žalúdka, čreva atď., **prestaňte užívať Teysuno a ihneď sa spojte so svojím lekárom.**
  - Aby ste predišli krvácaniu, vyhnite sa ťažkej práci alebo namáhavým športom, aby ste sa vyhli zraneniu a modrinám. Chráňte si kožu nosením voľného odevu. Čistite si zuby a fúkajte nos zľahka.
- **Stratu chuti do jedla (anorexia)** môže viesť k úbytku hmotnosti a dehydratácii
  - Ak nejete a/alebo nepijete dosť vody, môže u vás nastať dehydratácia.
  - Ak ste dehydratovaný, môžete mať príznaky, ako sucho v ústach, slabosť, suchá koža, závrat, kŕče.
  - Usilujte sa jesť často malé porcie. Vyhýbajte sa mastným a silne aromatickým jedlám. Aj keď sa necítite hladný, neprestávajte jesť toľko, koľko len vládzete, aby ste si udržali dobrú výživu.
  - Ak sa cítite unavený, máte horúčku a zároveň ste stratili chuť do jedla, ihneď sa spojte so svojím lekárom.
- **Nervové poruchy:** môžete pociťovať tŕpnutie, brnenie, neobvyklé pocity, ochabnuté svalstvo, triašku alebo pohybové ťažkosti.
- **Slabosti a únavy**, čo môžu byť vedľajšie účinky spôsobené inými liekmi.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať 1 až 10 zo 100 osôb) zahŕňajú:

- **Nervy:** bolesť hlavy, závrat, nespavosť, zmeny chute
- **Oko:** problémy s očami, nepríjemný pocit zvýšeného alebo zníženého slzenia, problémy s videním, závažné ochorenie očí s tvorbou pľuzgierov, olupovanie „pokožky“ oka (erózia rohovky).
- **Ucho:** problémy s počutím
- **Krvné cievy:** vysoký alebo nízky krvný tlak, krvné zrazeniny v nohách a pľúcach

- **Pľúca a dýchacie cesty:** dýchavičnosť, kašeľ
- **Črevo a ústa:** sucho v ústach, rany v ústach, hrdle a pažeráku, čkanie, bolesť brucha, tráviace ťažkosti, zápal žalúdka alebo čreva, prederavenie žalúdka, tenkého čreva a hrubého čreva.
- **Pečeň:** žlté oči a koža, zmeny v krvných testoch, ktoré poukazujú na to, ako funguje pečeň,
- **Koža:** vypadávanie vlasov, svrbenie, vyrážka alebo dermatitída (zápal kože), reakcia kože, suchá koža, reakcia ruky a nohy (bolesť, opuch a sčervenanie rúk a/alebo nôh), pigmentované miesta na koži
- **Obličky:** znížený objem moču, zmeny v krvných testoch, ktoré poukazujú na to, ako fungujú obličky, porucha a zlyhávanie obličiek
- **Iné:** triaška, zníženie hmotnosti, opuchy v špecifických oblastiach a bolesti svalov a kostí

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať 1 až 10 z 1000 osôb) zahŕňajú:

- **Psychické poruchy:** videnie a počutie neprítomných vecí, zmena osobnosti, neschopnosť pokojného sedenia, zmätenosť, pocit nervozity, depresia, porucha sexuálnej funkcie
- **Nervové poruchy:** porucha hlasu, neschopnosť hovoriť alebo porozumieť slovám, problémy s pamäťou, labilná (neistá) chôdza, problémy s rovnováhou, slabosť jednej strany tela, ospanlivosť, zápal nervu, skreslený čuchový zmysel, porucha funkcie mozgu, mdloby, strata vedomia, porážka, záchvaty
- **Oko:** svrbivé a červené oči, alergická reakcia v očiach, poklesnuté horné viečko
- **Ucho**: vertigo (pocit točenia hlavy), upchanie ucha, nepríjemný pocit v uchu
- **Srdce:** nepravidelný alebo rýchly tep srdca, bolesť v hrudi, hromadenie nadbytočnej tekutiny okolo srdca, srdcový infarkt, zlyhávanie srdca
- **Krvné cievy:** zápal žily, nával horúčavy
- **Pľúca a dýchacie cesty:** nádcha, porucha hlasu, upchaný nos, začervenanie hltanu, senná nádcha
- **Črevo a ústa:** tekutina v bruchu, gastroezofagálny reflux (spätný tok kyslého obsahu žalúdka do pažeráka),
  zvýšené vylučovanie slín, nadmerné grganie, zápal pery, porucha tráviaceho traktu, bolesť v ústach, neobvyklé sťahy svalov pažeráka, obštrukcia (prekážka) v žalúdku a čreve, žalúdkový vred, retroperitoneálna fibróza, krehké a lámavé zuby, ťažkosti s prehĺtaním, porucha slinnej žľazy, hemoroidy
- **Koža:** strata farby kože, odlupovanie kože, nadmerné ochlpenie tela, zmrašťovanie nechtov, nadmerné potenie
- **Všeobecné**: zhoršenie celkového stavu, zvýšenie hmotnosti, sčervenanie a opuch v mieste vpichu, bolesť a krvácanie nádoru, zlyhávanie viacerých orgánov
- **Zmeny krvných testov:** vysoká hladina cukru v krvi, vysoké hladiny tukov v krvi, zmeny krvnej zrážanlivosti, vysoký počet krviniek, nízka alebo vysoká hladina bielkovín
- **Iné:** časté močenie, krv v moči, bolesť krku, bolesť chrbta, bolesť v hrudi, svalové napätie alebo kŕč, opuchy kĺbov, nepríjemný pocit v končatinách, svalová slabosť, zápal a bolesť kĺbov

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať 1 až 10 z 10 000 osôb) a veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb) zahŕňajú:

- náhle zlyhávanie pečene
- infekcia pankreasu
- odbúravanie svalstva
- strata čuchu
- alergia na slnko
- rozsiahle zrážanie krvi a krvácanie
- choroba postihujúca bielu mozgovú hmotu
- závažná choroba s pľuzgierikmi na koži, v ústach a pohlavných orgánoch
- opakované vzplanutie (reaktivácia) infekcie hepatitídy typu B, ak ste mali hepatitídu typu B v minulosti (infekcia pečene).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

Ak ktorýkoľvek z vedľajších účinkov sa stane závažným, prestaňte užívať Teysuno a povedzte to ihneď svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Teysuno

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

- Tento liek si nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Teysuno obsahuje

- Liečivá sú tegafur, gimeracil a oteracil.
  Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg tegafuru, 4,35 mg gimeracilu a 11,8 mg oteracilu (ako monodraselného).

- Ďalšie zložky sú:
  Obsah kapsuly: monohydrát laktózy, stearát horečnatý.
  Obal kapsuly: želatína, červený oxid železnatý (E 172), oxid titaničitý (E 171), nátriumlaurylsulfát, mastenec.
  Atrament: červený oxid železitý (E 172), žltý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), karnaubský vosk, bielený šelak, glycerylmonooleát.

Ako vyzerá Teysuno a obsah balenia

Tvrdé kapsuly majú biele telo a nepriehľadný hnedý vrchnák s vtlačeným textom „TC448“ šedej farby. Dodávajú sa v blistroch, každý s obsahom 14 kapsúl.

Každé balenie obsahuje buď 42 kapsúl, 84 kapsúl alebo 126 kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holandsko

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

Holandsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Písomná informácia pre používateľa

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrdé kapsuly
tegafur/gimeracil/oteracil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Teysuno a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Teysuno
3. Ako užívať Teysuno
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Teysuno
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Teysuno a na čo sa používa

Teysuno obsahuje liečivá tegafur, gimeracil a oteracil.

Teysuno patrí do triedy fluórpyrimidínových liečiv, známych ako „cytostatiká“, ktoré zastavujú rast rakovinových buniek.

Teysuno predpisujú lekári na:
- liečbu dospelých s pokročilou rakovinou žalúdka a užíva sa s cisplatinou, ktorá je ďalším liekom proti rakovine.
- liečbu rakoviny hrubého čreva a konečníka, ktorá sa rozšírila (metastázovala) a pri ktorej nie je možné začať alebo pokračovať v liečbe iným fluórpyrimidínom (protinádorová liečba z rovnakej skupiny liekov ako Teysuno) z dôvodu vedľajších účinkov na kožu rúk alebo nôh (syndróm ruka-noha) alebo na srdce. U týchto pacientov sa Teysuno používa samostatne alebo v kombinácii s inými protinádorovými liekmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Teysuno

Neužívajte Teysuno
- ak ste alergický na tegafur, gimeracil, oteracil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate iný fluórpyrimidínový liek proti rakovine, ako fluóruracil a kapecitabín, alebo ste mali závažné a neočakávané reakcie na fluórpyrimidíny
- ak viete, že nemáte aktívny enzým dihydropyrimidín dehydrogenázu (skratka DPD) (úplný nedostatok DPD)
- ak ste tehotná alebo dojčíte
- ak máte závažné poruchy krvi
- ak máte ochorenie obličiek, ktoré si vyžaduje dialýzu
- ak sa teraz liečite alebo ste sa v posledných 4 týždňoch liečili brivudínom v rámci liečby infekcie vírusom herpes zoster (ovčích kiahní alebo pásového oparu).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Teysuno, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- poruchy krvi
- chorobu obličiek
- problémy so žalúdkom a/alebo črevom, ako je bolesť, hnačka, vracanie a dehydratácia (odvodnenie)
- poruchy očí, ako je „suché oko“ alebo zvýšené slzenie
- infekciu pečene vírusom hepatitídy typu B v súčasnosti alebo ste ju mali v minulosti, pretože váš lekár vás môže chcieť dôkladnejšie sledovať
- čiastočný nedostatok aktivity enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD)
- člena rodiny, ktorý má čiastočný alebo úplný nedostatok aktivity enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD)

Nedostatok DPD: Nedostatok DPD je genetická porucha, ktorá zvyčajne nie je spojená so zdravotnými problémami, pokiaľ neužívate určité lieky. Ak máte nedostatok DPD a užívate Teysuno, existuje u vás zvýšené riziko závažných vedľajších účinkov (uvedených v časti 4. Možné vedľajšie účinky). Pred začatím liečby sa odporúča podstúpiť vyšetrenie na zistenie nedostatku DPD. Ak nemáte žiadnu aktivitu tohto enzýmu, neužívajte Teysuno. Ak máte zníženú aktivitu tohto enzýmu (čiastočný nedostatok), váš lekár vám môže odporučiť zníženú dávku. Napriek tomu, že máte negatívne výsledky vyšetrenia na zistenie nedostatku DPD, stále sa u vás môžu vyskytnúť závažné a život ohrozujúce vedľajšie účinky.

Deti a dospievajúci
Teysuno sa neodporúča pre deti do veku 18 rokov.

Iné lieky a Teysuno
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Brivudín (antivírusový liek na liečbu pásového oparu alebo ovčích kiahní) nesmiete užívať súbežne s liečbou Teysunom (vrátane prestávok, keď kapsuly Teysuna neužívate).
Ak ste užívali brivudín, musíte pred začatím užívania Teysuna čakať najmenej 4 týždne po ukončení liečby brivudínom. Pozri tiež časť „Neužívajte Teysuno“.

Musíte byť tiež zvlášť opatrný(á), ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- iné lieky na báze fluórpyrimidínu, ako napríklad antimykotikum (liek proti plesniam) flucytozín. Teysuno nemožno nahradiť iným fluórpyrimidínovým liekom užívaným ústami.
- inhibítory enzýmu CYP2A6, ktorý aktivuje Teysuno, ako tranylcypromín a metoxalén
- kyselinu folínovú (často používaná v chemoterapii s metotrexátom)
- lieky na zriedenie krvi: antikoagulanciá na báze kumarínových derivátov, ako warfarín
- lieky na liečbu záchvatov alebo trasu, ako fenytoín
- lieky na liečbu dny, ako alopurinol.

Teysuno a jedlo a nápoje
Teysuno sa má užívať najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo hodinu po jedle.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak ste tehotná alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, nesmiete užívať Teysuno.
Muži musia používať antikoncepčné prostriedky počas liečby a 3 mesiace po liečbe Teysunom.
Ženy musia používať antikoncepčné prostriedky počas liečby a 6 mesiacov po liečbe Teysunom.
Ak počas tohto obdobia otehotniete, musíte to povedať vášmu lekárovi.
Ak užívate Teysuno, nesmiete dojčiť.
Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Vedeniu vozidiel alebo obsluhe strojov venujte zvýšenú pozornosť, nakoľko Teysuno môže u vás

vyvolať únavu, nevoľnosť alebo spôsobiť rozmazané videnie. Ak máte akékoľvek pochybnosti, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Teysuno obsahuje laktózu (druh cukru).
Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Teysuno

Vždy užívajte Teysuno presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý(á), overte si to u svojho lekára.

Váš lekár vám povie, akú dávku máte užívať, kedy ju máte užívať a ako dlho ju máte užívať. Vašu dávku Teysuna určí váš lekár na základe vašej výšky a hmotnosti. Ak sa u vás prejavia nežiaduce účinky, ktoré sú príliš závažné, lekár vám môže dávku znížiť.

Kapsuly Teysuna sa prehĺtajú s vodou najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 1 hodinu po jedle. Teysuno sa musí užívať dva razy denne (ráno a večer).

Pri rakovine žalúdka:
Kapsuly Teysuna sa obvykle užívajú počas 21 dní, po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka (počas nej sa kapsuly neužívajú). Toto 28-dňové obdobie predstavuje jeden liečebný cyklus. Tieto cykly sa opakujú.

Teysuno vám budú podávať spolu s iným liekom proti rakovine, ktorý sa nazýva cisplatina. Užívanie cisplatiny sa ukončí po 6 liečebných cykloch. Po ukončení užívania cisplatiny sa môže pokračovať v užívaní Teysuna.

Pri rakovine hrubého čreva alebo konečníka, ktorá sa rozšírila:
Kapsuly Teysuna sa obvykle užívajú 14 dní, po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka (počas nej sa kapsuly neužívajú). Toto 21-dňové obdobie predstavuje jeden liečebný cyklus. Tieto cykly sa opakujú.

Teysuno sa môže podávať s inými liekmi proti rakovine (cisplatina, oxaliplatina, irinotekán alebo bevacizumab), ktoré budú závisieť od vašej liečby.

Ak užijete viac Teysuna, ako máte
Ak užijete viac kapsúl, ako máte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Teysuno
V žiadnom prípade neužite vynechanú dávku a neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Namiesto toho pokračujte v pravidelnom dávkovacom rozvrhu a informujte svojho lekára.

Ak prestanete užívať Teysuno
Ukončenie liečby Teysunom nevyvoláva žiadne vedľajšie účinky. V prípade, že užívate lieky na zriedenie krvi alebo lieky proti záchvatom, môže si ukončenie užívania Teysuna vyžiadať, aby váš lekár upravil dávku vašich liekov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Teysuno môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Zatiaľ čo niektoré príznaky pacienti ľahko určia ako vedľajšie účinky, určenie niektorých iných príznakov si vyžaduje krvné skúšky. Váš lekár s vami tieto otázky prediskutuje a vysvetlí vám možné riziká a prínosy tejto liečby.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) zahŕňajú:

- **Hnačku, nevoľnosť, vracanie, zápchu**
  - Ak máte hnačku častejšie ako 4-krát za deň alebo uprostred noci, alebo ak cítite bolesť v ústach a súčasne máte hnačku, **prestaňte užívať Teysuno a ihneď sa spojte so svojím lekárom**.
  - Ak sa u vás objaví hnačka, vyhnite sa jedlám bohatým na vlákninu ako aj mastným a koreneným jedlám.
  - Medzi jedlami vypite čo najviac tekutín, aby ste nahradili ich stratu a predišli dehydratácii, nízkemu objemu krvi a nerovnováhe solí alebo chemických zlúčenín v krvi.
  - Ak pocítite nevoľnosť a vraciate dávku lieku, určite to oznámte svojmu lekárovi. Nenahradzujte dávku, ktorú ste vracali.
  - Ak vraciate častejšie než dva razy za 24 hodín, **prestaňte užívať Teysuno a ihneď sa spojte so svojím lekárom.**
  - Pomoc pri zvládnutí nevoľnosti a vracania:
    - keď pocítite nevoľnosť, ľahnite si alebo sa niekoľko razy zhlboka nadýchnite
    - vyhýbajte sa tesnému odevu
- **Nízky počet červených krviniek**, ktorý vedie k chudokrvnosti:
  - Môžu sa u vás objaviť príznaky, ako studené ruky a nohy, bledosť, závrat, únava, dýchavičnosť.
  - Ak spozorujete niektorý z horeuvedených príznakov, vyhýbajte sa ťažkej práci a doprajte si dostatok spánku a odpočinku.
- **Nízky počet bielych krviniek**, ktorý vedie k zvýšenému riziku závažných miestnych (napr. v ústach, pľúcach, v močových cestách) alebo krvných infekcií.
  - Môžu sa u vás objaviť príznaky, ako horúčka, zimnica, kašeľ, bolesť hrdla.
  - Ak máte horúčku 38,5 °C alebo vyššiu, **prestaňte užívať Teysuno a ihneď sa spojte so svojím lekárom.**
  - Aby ste predišli infekcii, vyhýbajte sa zaľudneným miestam, po návrate domov si vykloktajte hrdlo a umyte si ruky pred jedlom a pred použitím toalety a po ňom.
- **Nízky počet krvných doštičiek**, ktorý vedie k zvýšenej možnosti krvácania:
  - Ak krvácate z kože, úst (zapríčinené čistením zubov), nosa, dýchacích ciest, žalúdka, čreva atď., **prestaňte užívať Teysuno a ihneď sa spojte so svojím lekárom.**
  - Aby ste predišli krvácaniu, vyhnite sa ťažkej práci alebo namáhavým športom, aby ste sa vyhli zraneniu a modrinám. Chráňte si kožu nosením voľného odevu. Čistite si zuby a fúkajte nos zľahka.
- **Stratu chuti do jedla (anorexia)** môže viesť k úbytku hmotnosti a dehydratácii
  - Ak nejete a/alebo nepijete dosť vody, môže u vás nastať dehydratácia.
  - Ak ste dehydratovaný, môžete mať príznaky, ako sucho v ústach, slabosť, suchá koža, závrat, kŕče.
  - Usilujte sa jesť často malé porcie. Vyhýbajte sa mastným a silne aromatickým jedlám. Aj keď sa necítite hladný, neprestávajte jesť toľko, koľko len vládzete, aby ste si udržali dobrú výživu.
  - Ak sa cítite unavený, máte horúčku a zároveň ste stratili chuť do jedla, ihneď sa spojte so svojím lekárom.
- **Nervové poruchy:** môžete pociťovať trpnutie, brnenie, neobvyklé pocity, ochabnuté svalstvo, triašku alebo pohybové ťažkosti.
- **Slabosti a únavy**, čo môžu byť vedľajšie účinky spôsobené inými liekmi.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať 1 až 10 zo 100 osôb) zahŕňajú:

- **Nervy:** bolesť hlavy, závrat, nespavosť, zmeny chute
- **Oko:** problémy s očami, nepríjemný pocit zvýšeného alebo zníženého slzenia, problémy s videním, závažné ochorenie očí s tvorbou pľuzgierov, olupovanie „pokožky“ oka (erózia rohovky).
- **Ucho:** problémy s počutím
- **Krvné cievy:** vysoký alebo nízky krvný tlak, krvné zrazeniny v nohách a pľúcach
- **Pľúca a dýchacie cesty:** dýchavičnosť, kašeľ

- **Črevo a ústa:** sucho v ústach, rany v ústach, hrdle a pažeráku, čkanie, bolesť brucha, tráviace ťažkosti, zápal žalúdka alebo črева, prederavenie žalúdka, tenkého črева a hrubého črева.
- **Pečeň:** žlté oči a koža, zmeny v krvných testoch, ktoré poukazujú na to, ako funguje pečeň,
- **Koža:** vypadávanie vlasov, svrbenie, vyrážka alebo dermatitída (zápal kože), reakcia kože, suchá koža, reakcia ruky a nohy (bolesť, opuch a sčervenanie rúk a/alebo nôh), pigmentované miesta na koži
- **Obličky:** znížený objem moču, zmeny v krvných testoch, ktoré poukazujú na to, ako fungujú obličky, porucha a zlyhávanie obličiek
- **Iné:** triaška, zníženie hmotnosti, opuchy v špecifických oblastiach a bolesti svalov a kostí

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať 1 až 10 z 1 000 osôb) zahŕňajú:

- **Psychické poruchy:** videnie a počutie neprítomných vecí, zmena osobnosti, neschopnosť pokojného sedenia, zmätenosť, pocit nervozity, depresia, porucha sexuálnej funkcie
- **Nervové poruchy:** porucha hlasu, neschopnosť hovoriť alebo porozumieť slovám, problémy s pamäťou, labilná (neistá) chôdza, problémy s rovnováhou, slabosť jednej strany tela, ospanlivosť, zápal nervu, skreslený čuchový zmysel, porucha funkcie mozgu, mdloby, strata vedomia, porážka, záchvaty
- **Oko:** svrbivé a červené oči, alergická reakcia v očiach, poklesnuté horné viečko
- **Ucho**: vertigo (pocit točenia hlavy), upchanie ucha, nepríjemný pocit v uchu
- **Srdce:** nepravidelný alebo rýchly tep srdca, bolesť v hrudi, hromadenie nadbytočnej tekutiny okolo srdca, srdcový infarkt, zlyhávanie srdca
- **Krvné cievy:** zápal žily, nával horúčavy
- **Pľúca a dýchacie cesty:** nádcha, porucha hlasu, upchaný nos, začervenanie hltanu, senná nádcha
- **Črevo a ústa:** tekutina v bruchu, gastroezofagálny reflux (spätný tok kyslého obsahu žalúdka do pažeráka),
  zvýšené vylučovanie slín, nadmerné grganie, zápal pery, porucha tráviaceho traktu, bolesť v ústach, neobvyklé sťahy svalov pažeráka, obštrukcia (prekážka) v žalúdku a črеve, žalúdkový vred, retroperitoneálna fibróza, krehké a lámavé zuby, ťažkosti s prehĺtaním, porucha slinnej žľazy, hemoroidy
- **Koža:** strata farby kože, odlupovanie kože, nadmerné ochlpenie tela, zmrašťovanie nechtov, nadmerné potenie
- **Všeobecné**: zhoršenie celkového stavu, zvýšenie hmotnosti, sčervenanie a opuch v mieste vpichu, bolesť a krvácanie nádoru, zlyhávanie viacerých orgánov
- **Zmeny krvných testov:** vysoká hladina cukru v krvi, vysoké hladiny tukov v krvi, zmeny krvnej zrážanlivosti, vysoký počet krviniek, nízka alebo vysoká hladina bielkovín
- **Iné:** časté močenie, krv v moči, bolesť krku, bolesť chrbta, bolesť v hrudi, svalové napätie alebo kŕč, opuchy kĺbov, nepríjemný pocit v končatinách, svalová slabosť, zápal a bolesť kĺbov

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať 1 až 10 z 10 000 osôb) a veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb) zahŕňajú:

- náhle zlyhávanie pečene
- infekcia pankreasu
- odbúravanie svalstva
- strata čuchu
- alergia na slnko
- rozsiahle zrážanie krvi a krvácanie
- choroba postihujúca bielu mozgovú hmotu
- závažná choroba s pľuzgierikmi na koži, v ústach a pohlavných orgánoch
- opakované vzplanutie (reaktivácia) infekcie hepatitídy typu B, ak ste mali hepatitídu typu B v minulosti (infekcia pečene).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

Ak ktorýkoľvek z vedľajších účinkov sa stane závažným, prestaňte užívať Teysuno a povedzte to ihneď svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Teysuno

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek si nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Teysuno obsahuje

- Liečivá sú tegafur, gimeracil a oteracil.
  Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg tegafuru, 5,8 mg gimeracilu a 15,8 mg oteracilu (ako monodraselného).
- Ďalšie zložky sú:
  Obsah kapsuly: monohydrát laktózy, stearát horečnatý.
  Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171), nátriumlaurylsulfát, mastenec.
  Atrament: červený oxid železitý (E 172), žltý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), karnaubský vosk, bielený šelak, glycerylmonooleát.

Ako vyzerá Teysuno a obsah balenia

Tvrdé kapsuly majú biele telo a biely vrchnák s vtlačeným textom „TC442“ šedej farby. Dodávajú sa v blistroch, každý s obsahom 14 kapsúl.

Každé balenie obsahuje 42 kapsúl alebo 84 kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holandsko

Výrobca
Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holandsko

Millmount Healthcare Limited

Block7, City North
Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR**}**

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.