

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 15 mg, gimeracilum 4,35 mg a oteracilum 11,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 70,2 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tobolka má bílé neprůhledné tělo a neprůhledné hnědé víčko s potiskem "TC448" šedou barvou.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Teysuno je indikován pro dospělé:

- k léčbě pokročilého karcinomu žaludku, podává se v kombinaci s cisplatinou (viz bod 5.1).
- v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem, s bevacizumabem nebo bez něj, k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinodem, u nichž není možné pokračovat v léčbě jiným fluorpyrimidinem kvůli syndromu ruka-noha nebo kardiovaskulární toxicitě, která se objevila při adjuvantní nebo metastatické léčbě.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Teysuno má předepisovat pouze kvalifikovaný lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s karcinodem protinádorovými léčivými přípravky.

Pacientům mají být ambulantně předepsána antiemetika a antidiarhoika.

Pokud se tělesná hmotnost pacienta zvýší nebo sníží o  $\geq 10\%$  oproti hmotnosti použité při předchozím výpočtu BSA a tato změna zjevně nesouvisí s retencí tekutin, musí být BSA pacienta přepočítána a dávka přípravku Teysuno odpovídajícím způsobem upravena.

#### Dávkování

*Pokročilý karcinom žaludku při podávání v kombinaci s cisplatinou*

Doporučená standardní dávka přípravku Teysuno při podání v kombinaci s cisplatinou je 25 mg/m<sup>2</sup> (vyjádřeno obsahem tegafuru) dvakrát denně, ráno a večer, po dobu 21 po sobě následujících dnů s následnou 7denní přestávkou v podávání (1 léčebný cyklus). Tento léčebný cyklus se opakuje každé 4 týdny.

Standardní a snížené dávky přípravku Teysuno a cisplatinu a výpočty dle tělesného povrchu (BSA) pro dávky přípravku Teysuno podaného v kombinaci s cisplatinou jsou uvedeny v tabulce 1 a tabulce 2. BSA pacienta musí být znovu přepočítáno a dávka přípravku Teysuno upravena odpovídajícím způsobem, pokud se hmotnost pacienta zvýší nebo sníží o  $\geq 10\%$  z hmotnosti použité pro

předchozí výpočet BSA a změna jasně nesouvisí s retencí tekutin.

Doporučená dávka cisplatin v tomto režimu je 75 mg/m<sup>2</sup> podaná jako intravenózní infuze každé 4 týdny. Podávání cisplatin by mělo být ukončeno po 6 cyklech bez přerušování podávání přípravku Teysuno. Pokud je podávání cisplatin ukončeno dříve než po 6 cyklech, je možné léčbu samotným přípravkem Teysuno obnovit, pokud jsou kritéria pro opětovné zahájení splněna.

Pacienti léčení přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou mají být důkladně monitorováni a mají se pravidelně provádět laboratorní testy zahrnující hematologické vyšetření, jaterní testy, renální funkce a sérové elektrolyty. Léčbu je třeba ukončit, pokud je zjištěna progresse choroby nebo netolerovatelná toxicita.

Přečtěte si souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro cisplatinu, kde je popsána hyperhydratace před léčbou.

#### Dávky přípravku Teysuno u pokročilého karcinomu žaludku

Tabulka 1: Standardní dávka a snížení dávky povolené pro přípravek Teysuno anebo pro cisplatinu u pokročilého karcinomu žaludku

Léčivý přípravek	Standardní dávka (mg/m <sup>2</sup> )		Snížení dávky 1 (mg/m <sup>2</sup> )		Snížení dávky 2 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
anebo					
Cis-platina	75	→	60	→	45

a vyjádřeno jako obsah tegafuru.

#### Výpočty dávky přípravku Teysuno u pokročilého karcinomu žaludku

Tabulka 2: Výpočty standardní a snížené dávky u pokročilého karcinomu žaludku dle tělesného povrchu (m<sup>2</sup>)

Dávka přípravku Teysuno	Jedna dávka v mg (jedno podání) <sup>a</sup>	Celková denní dávka v mg <sup>a</sup>	Počet tobolek v jedné dávce (2 dávky/den)	
			15 mg tobolek <sup>a</sup> (hnědé/bílé)	20 mg tobolek <sup>a</sup> (bílé)
<b>Standardní dávka<sup>a</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA <sup>3</sup> 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>První snížení dávky<sup>a</sup>: do 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
<b>Druhé snížení dávky<sup>a</sup>: do 15 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,17 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	15	30	1	0

Vypočtěte BSA na 2 desetinná místa.  
a vyjádřeno jako obsah tegafuru.

*Metastazující kolorektální karcinom v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem, s bevacizumabem nebo bez něj, u kterého není možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem z důvodu syndromu ruka-noha (hand-foot syndrome, HFS) nebo kardiotoxicity*

Navrhovaná dávka u mCRC pro monoterapii je 30 mg/m<sup>2</sup> 2x denně 1.-14. den s týdenní pauzou (± bevacizumab 7,5 mg/kg 1. den). Pro kombinovanou léčbu (s oxaliplatinou nebo irinotekanem) se doporučuje dávka 25 mg/m<sup>2</sup> 2x denně 1.-14. den s následnou týdenní pauzou.

*Dávky přípravku Teysuno u metastazujícího kolorektálního karcinomu*

Tabulka 3a: Standardní dávka a povolené snížení dávky pro monoterapii přípravkem Teysuno u metastazujícího kolorektálního karcinomu.

Léčivý přípravek	Standardní dávka (mg/m <sup>2</sup> )		První snížení dávky (mg/m <sup>2</sup> )		Druhé snížení dávky (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	30 <sup>a</sup>	→	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Vyjádřeno jako obsah tegafuru.

Tabulka 3b: Standardní dávka a snížení dávky povolené pro kombinovanou léčbu Teysuno u metastazujícího kolorektálního karcinomu

Léčivý přípravek	Standardní dávka (mg/m <sup>2</sup> )		Snížení dávky 1 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a,e</sup>
a/nebo			
Oxaliplatin <sup>b,c,d</sup>	130	→	100 <sup>c</sup>
Irinotekan <sup>c,d</sup>	150-225 <sup>f</sup>	→	g

<sup>a</sup> Vyjádřeno jako obsah tegafuru.  
<sup>b</sup> 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.  
<sup>c</sup> 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.  
<sup>d</sup> 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*.  
<sup>e</sup> 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.  
<sup>f</sup> Ačkoli nejlepší dávka irinotekanu není známa a používá se v kombinaci s přípravkem Teysuno v rozmezí 150-225 mg/m<sup>2</sup>, nejrelevantnější zkušenosti pocházejí z dávkování irinotekanu 180-200 mg/m<sup>2</sup>.  
<sup>g</sup> Nelze učinit žádná doporučení a snížení dávky se bude odvíjet od zahrajovací dávky

*Výpočty dávky přípravku Teysuno u metastazujícího kolorektálního karcinomu*

Tabulka 4: Výpočty standardní a snížené dávky u metastazujícího kolorektálního karcinomu dle plochy tělesného povrchu (m<sup>2</sup>)

Dávka přípravku Teysuno	Jedna dávka v mg (jedno podání) <sup>a</sup>	Celková denní dávka v mg <sup>a</sup>	Počet tobolek v jedné dávce (2 dávky/den)	
Standardní dávka <sup>a</sup> : 25 mg/m <sup>2</sup>			tobolky o síle 15 mg <sup>a</sup> (hnědé/bílé)	tobolky o síle 20 mg <sup>a</sup> (bílé)
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	70	140	2	2
BSA = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	65	130	3	1
BSA = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	60	120	0	3

BSA = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
<b>První snížení dávky<sup>a</sup>: na 25 mg/m<sup>2</sup>#</b>				
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Druhé snížení dávky<sup>a</sup>: na 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,88 - 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,63 - 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,30 - 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
Vypočítejte BSA na 2 desetinná místa. <sup>a</sup> Vyjádřeno jako 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, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93 # 25 mg/m <sup>2</sup> je standardní dávka v případě kombinované terapie s oxaliplatinou nebo irinotekanem				

### Úprava během léčby

#### *Všeobecné pokyny*

Toxicita v důsledku podávání přípravku Teysuno má být léčena symptomaticky a/nebo přerušением léčby nebo snížením dávky. Pacienti užívající přípravek Teysuno je třeba informovat o rizicích a poučit je, aby vyhledali svého lékaře okamžitě, pokud se objeví středně závažná nebo závažná toxicita.

Dávky vynechané kvůli toxicitě nejsou nahrazeny, a pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se tato dávka nahrazovat.

Jakmile byla dávka přípravku Teysuno snížena, nemá se znovu zvyšovat.

#### *Kritéria modifikace dávky přípravku Teysuno*

Úprava dávky z důvodů toxicity má být provedena dle tabulky 1, 3, 5, 6 a 7. V případě toxicity je možné použít maximálně dvě následné redukce dávky u každého léčivého přípravku, jak je popsáno v tabulce 1 pro pokročilý karcinom žaludku a v tabulce 3 pro metastazující kolorektální karcinom. Jedno snížení dávky vede k asi k 20–25% redukcí dávky.

Pokročilý karcinom žaludku viz tabulka 2, kde jsou uvedeny podrobnosti o počtu tobolek přípravku Teysuno, které se mají podat pro každou úroveň dávky.

Metastazující kolorektální karcinom viz tabulka 4, kde jsou uvedeny podrobnosti o počtu tobolek přípravku Teysuno, které se mají podat pro každou úroveň dávky. Minimální kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno naleznete v tabulce 8.

Úprava dávky přípravku Teysuno z důvodu toxicity, pokud se používá v kombinaci s cisplatinou, může být provedena dvěma způsoby.

#### *V průběhu 4týdenního léčebného cyklu*

Přípravek Teysuno se má podávat pouze ve dnech 1 až 21 každého cyklu, tzn. léčba se nemá podávat od 22. do 28. dne cyklu. Vynechané dny léčby v cyklu, kdy nebyl léčivý přípravek podán

v důsledku toxicity, se nemají nahrazovat.

Během léčebného cyklu má být provedena úprava dávky individuálně pro léčivý přípravek, který je považován za příčinu toxicity, pokud je možné takové rozlišení provést. Pokud jsou oba léčivé přípravky považovány za příčinu toxicity nebo není možné provést odlišení, má se u obou dávků snížit dle doporučeného plánu pro snížení dávky.

Na začátku následujících cyklů léčby

Pokud je indikováno oddálení léčby buď přípravkem Teysuno nebo cisplatinou, potom by podávání obou léčivých přípravků mělo být odloženo, dokud nebudou splněny všechny požadavky pro opětovné zahájení podávání obou, pokud nebylo podávání jednoho z přípravků permanentně ukončeno.

*Úprava dávky přípravku Teysuno z důvodu nežádoucích účinků obecně s výjimkou hematologické a renální toxicity.*

Tabulka 5: Plán redukce dávky přípravku Teysuno kvůli toxicitě související s léčbou obecně, s výjimkou hematologické a renální toxicity.

Stupně toxicity <sup>a</sup>	Změny dávky přípravku Teysuno během 21denního léčebného cyklu	Úprava dávky přípravku Teysuno pro další dávku / další cyklus
<b>Stupeň 1</b>		
Jakýkoliv výskyt	Udržujte léčbu na stejné úrovni dávky	Žádná
<b>Stupeň 2<sup>b,c</sup></b>		
Jakýkoliv výskyt	Přerušete léčbu až do stupně 0 nebo 1	Žádná
<b>Stupeň 3 nebo vyšší<sup>c</sup></b>		
První výskyt	Přerušete léčbu až do stupně 0 nebo 1	Proveďte redukci o 1 úroveň dávky z předchozí úrovně
Druhý výskyt	Přerušete léčbu až do stupně 0 nebo 1	Proveďte redukci o 1 úroveň dávky z předchozí úrovně
Třetí výskyt	Ukončete léčbu	Ukončete léčbu
<p>a V souladu s obecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) programu Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, verze 3.0.</p> <p>b Pro nauzeu anebo zvracení stupně 2 by měla být před přerušением podávání přípravku Teysuno optimalizována antiemetická terapie.</p> <p>c Dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře mohou pacienti pokračovat s léčbou bez snížení nebo přerušení z důvodu nežádoucích účinků (bez ohledu na stupeň), u nichž je považováno za nepravděpodobné, že by se z nich staly závažné nebo život ohrožující (například alopecie, změny pohlavní funkce a suchá kůže).</p>		

*Modifikace dávky z důvodu renální toxicity*

Před zahájením léčby v den 1 každého cyklu je třeba stanovit clearance kreatininu (CrCl).

Tabulka 6: Úprava dávky přípravku Teysuno a cisplatinu dle hodnot clearance kreatininu na začátku léčebného cyklu

Clearance kreatininu	Úprava dávky přípravku Teysuno na začátku léčebného cyklu	Úprava dávky cisplatinu na začátku léčebného cyklu
≥50 ml/min	Žádná úprava dávky	Žádná úprava dávky
30 až 49 ml/min	Zahajte léčbu se snížením o jednu úroveň dávky	Zahajte léčbu cisplatinou 50% -ním snížením dávky z předchozího cyklu

<30 ml/min <sup>a</sup>	Přerušte léčbu do splnění kritéria pro obnovení léčby ( $\geq 30$ ml/min), a pak zahajte léčbu s dávkou o jeden stupeň nižší	Zastavte léčbu cisplatinou do splnění kritéria pro obnovení léčby ( $\geq 30$ ml/min) a pak zahajte léčbu 50% snížením dávky z předchozího cyklu
<sup>a</sup> Léčba pacientů s CrCl <30 ml/min není doporučena, pokud přínos léčby přípravkem Teysuno jednoznačně nepřevyšuje rizika. Viz „ <u>Úprava dávky pro zvláštní populace / Porucha funkce ledvin</u> “, kde jsou uvedena doporučení.		



## Modifikace dávky z důvodu hematologické toxicity

Tabulka 7: Hematologická toxicita, pro kterou má být přerušena léčba přípravkem Teysuno

Jednotky	Neutrofilly	Trombocyty	Hemoglobin	Modifikace dávky přípravku Teysuno
IU	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Přerušete léčbu do splnění kritéria pro obnovení léčby (viz tabulka 8) a pak zahajte léčbu s dávkou o jeden stupeň nižší

## Kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno

Tabulka 8: Minimální kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno po jeho přerušení kvůli toxicitě

Nehematologické	Hematologické
Výchozí úroveň nebo stupeň 1	Počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$
Vypočtená clearance kreatininu $\geq 30$ ml/mina	Neutrofilly $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobin $\geq 6,2$ mmol/l
CrCl musí být vypočtena na začátku každého cyklu před zahájením léčby přípravkem Teysuno v den 1.	
<sup>a</sup> Léčba pacientů s CrCl $<30$ ml/min není doporučena, pokud přínos léčby přípravkem Teysuno jednoznačně nepřevyšuje rizika. Viz „Úprava dávky pro zvláštní populace / Porucha funkce ledvin“, kde jsou uvedena doporučení.	

## Úprava dávky pro zvláštní populace

### Porucha funkce ledvin

- Lehká porucha funkce ledvin (CrCl 51 až 80 ml/min)

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

- Středně těžká porucha funkce ledvin (CrCl 30 až 50 ml/min)

Doporučená standardní dávka pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin je  $20 \text{ mg/m}^2$  dvakrát denně (vyjádřeno jako obsah tegafuru) (viz body 4.8 a 5.2).

- Těžká porucha funkce ledvin (CrCl pod 30 ml/min)

Ačkoli lze u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí při dávce  $20 \text{ mg/m}^2$  očekávat přibližně stejnou denní expozici 5-FU ve srovnání s dávkou  $30 \text{ mg/m}^2$  u pacientů s normálními renálními funkcemi (viz bod 5.2), nedoporučuje se podávání přípravku Teysuno z důvodu možné vyšší incidence nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém, pokud prospěch z léčby jednoznačně nepřeváží její rizika (viz body 4.4 a 4.8).

Nesou k dispozici žádné údaje týkající se podávání přípravku Teysuno pacientům v terminálním stadiu onemocnění ledvin, kteří vyžadují dialýzu (viz bod 4.3).

### Starší lidé

U pacientů ve věku  $\geq 70$  let není v obou indikacích doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 4.8).

U starších, vulnerabilních pacientů, v případě metastazujícího kolorektálního karcinomu a v případech, kdy není možné pokračovat v léčbě jiným fluorpyrimidinem z důvodu syndromu ruka-noha nebo

**kardiotoxicity**, je doporučená dávka 20 mg/m<sup>2</sup> (vyjádřeno jako obsah tegafuru) dvakrát denně, ráno a večer, po dobu 14 po sobě jdoucích dnů s následnou 7denní přestávkou, v kombinaci se sníženou dávkou oxaliplatinu (100 mg/m<sup>2</sup> 1. den třítýdenního cyklu).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není v obou indikacích doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

#### *Etnická příslušnost*

U pacientů s asijským původem není v obou indikacích doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Teysuno u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici. Proto se přípravek Teysuno nemá podávat dětem nebo dospívajícím do 18 let.

#### Způsob podání

Tobolky se podávají ústy minimálně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapíjejí vodou (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky (tegafur, gimeracil a oteracil) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza těžké a neočekávané reakce na léčbu fluorpyrimidinem.
- Známý úplný deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (viz bod 4.4).
- Těhotenství a kojení.
- Těžká suprese kostní dřeně (těžká leukopenie, neutropenie nebo trombocytopenie, viz bod 4.2, tabulka 7).
- Pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin vyžadující dialýzu.
- Současné podávání jiných fluorpyrimidinů s přípravkem Teysuno.
- Nedávná nebo souběžná léčba brivudinem (lékové interakce viz body 4.4 a 4.5).
- Kontraindikace pro cisplatinu, oxaliplatinu, irinotekan a bevacizumab viz příslušná SmPC.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Toxicity limitující dávku zahrnují průjem a dehydrataci. Většina nežádoucích účinků je reverzibilních a je možné je zvládnout symptomatickou terapií, přerušením podávání a snížením dávky.

#### Suprese kostní dřeně

Suprese kostní dřeně související s léčbou zahrnující neutropenii, leukopenii, trombocytopenii, anemii a pancytopenii byla hlášena u pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou.

Pacienti s nízkým počtem leukocytů mají být pozorně monitorováni s ohledem na infekci a riziko dalších komplikací neutropenie a léčení tak, jak je medicínsky indikováno (např. antibiotiky, granulocytární kolonie stimulujičím faktorem (G-CSF)). Pacienti s nízkým počtem trombocytů jsou vystaveni zvýšenému riziku krváčení a mají být pozorně monitorováni. Dávku je třeba upravit tak, jak je doporučeno v bodě 4.2.

### Reaktivace hepatitidy B

Podávání přípravku Teysuno u pacientů, kteří jsou nosiči viru hepatitidy B, u pacientů s negativitou antigenu HBc a s pozitivitou anti-HBc protilátek, případně u pacientů s negativitou antigenu HBs a pozitivitou anti-HBs protilátek, může vést k reaktivaci hepatitidy B.

Před zahájením léčby přípravkem Teysuno je třeba u pacientů provést vyšetření na infekci HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) a u pacientů, u nichž se zjistí pozitivita infekce HBV v průběhu léčby, je nutná konzultace s hepatologem se zkušeností s léčbou hepatitidy B. U nosičů HBV vyžadujících léčbu přípravkem Teysuno je třeba po celou dobu léčby pozorně sledovat, zda se nevyskytnou známky a příznaky aktivní infekce HBV. Dále se doporučuje následně sledování formou jaterních testů nebo testů virových markerů.

### Průjem

Pacienti s průjmem mají být pozorně monitorováni a mají dostat náhradu tekutin a elektrolytů, pokud u nich dojde ke vzniku dehydratace. Profylaktická léčba průjmu má být zahájena, jak je indikováno. Standardní léčbu proti průjmu (např. loperamid) a intravenózní tekutiny/elektrolyty je třeba podat časně, pokud dojde ke vzniku průjmu. Při vzniku průjmu stupně 2 nebo vyššího, pokud příznaky přetrvávají navzdory adekvátní léčbě, je třeba dávku vynechat nebo upravit.

### Dehydratace

Je třeba předcházet dehydrataci a jakékoliv související elektrolytové poruše nebo je korigovat při vzniku. Pacienti s anorexií, astenií, nauzeou, zvracením, průjmem, stomatitidou a gastrointestinální obstrukcí mají být monitorováni důkladně s ohledem na výskyt známek dehydratace. Dehydratace má být léčena agresivně rehydratací a dalšími odpovídajícími opatřeními. Pokud dojde k dehydrataci stupně 2 (nebo vyšší), léčba musí být okamžitě pozastavena a dehydratace korigována. Léčbu lze obnovit po korekci dehydratace a její příčiny, nebo jakmile budou adekvátně korigovány. V případě překotného nežádoucího účinku je třeba dle potřeby provést modifikaci dávky (viz bod 4.2).

### Renální toxicita

Léčba přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou může být spojena s přechodným poklesem glomerulární filtrace způsobené primárně prerenálními faktory (např. dehydratací, elektrolytovou nerovnováhou atd.). Nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyšší, jako je zvýšený kreatinin v krvi, snížená clearance kreatininu, toxická nefropatie a akutní renální selhání byly všechny hlášeny u pacientů, kteří dostávali přípravek Teysuno v kombinaci s cisplatinou (viz bod 4.8). Aby byly detekovány časné změny renální funkce během léčby, je třeba renální parametry důkladně monitorovat (např. sérový kreatinin, CrCl). Pokud je pozorována porucha glomerulární filtrace, dávka přípravku Teysuno anebo cisplatinu má být odpovídajícím způsobem upravena dle tabulky 6 a je třeba použít odpovídající podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Dehydratace a průjem mohou zvyšovat riziko renální toxicity cisplatinu. Hyperhydratace (forsírovaná diuréza) se má použít v souladu s SmPC cisplatinu, aby se snížilo riziko renální toxicity související s léčbou cisplatinou.

Gimeracil zvyšuje expozici fluoruracilu (5-FU) inhibicí DPD, což je primární enzym pro metabolismus 5-FU. Gimeracil je primárně odstraňován ledvinami (viz bod 5.2), takže u pacientů

s renální insuficiencí je renální clearance gimeracilu snížena a expozice 5-FU je tím zvýšena. Toxicity související s léčbou mohou být zvýšené při zvyšování expozice 5-FU (viz bod 5.2).

### Těžká porucha funkce ledvin

Léčba přípravkem Teysuno se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin vzhledem k vyšší možné incidenci nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém a možnosti neočekávané vyšší expozice 5-FU v důsledku fluktuací funkce ledvin u těchto pacientů, pokud přínos jednoznačně nepřevyšuje rizika (viz bod 4.2, 4.8 a 5.2.).

### Oční toxicita

Nejčastější oční poruchy související s léčbou pacientů ze studií v Evropě a Spojených státech (EU/USA) léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou zahrnovaly poruchy slzení (8,8 %), včetně zvýšeného slzení, suchého oka a získané dakryostenózy (viz bod 4.8).

Většina očních reakcí odezní nebo se zlepší při zastavení podávání léčivého přípravku a při správné léčbě (aplikace umělých slz, antibiotických očních kapek, implantace skleněných nebo silikonových trubiček do puncta lacrimalia nebo kanalikulů anebo použitím brýlí namísto kontaktních čoček). Je třeba se snažit zajistit časnou detekci očních reakcí včetně časně konzultace oftalmologa v případě jakýchkoliv trvajících příznaků nebo potíží horšících zrak, jako je slzení nebo příznaky vycházející z rohovky.

Viz SmPC pro cisplatinu, kde jsou uvedeny oční poruchy pozorované při léčbě cisplatinou.

### Antikoagulancia kumarinového typu

Pacienti užívající antikoagulancia kumarinového typu, musí mít antikoagulační odpověď důkladně monitorovanou (International Normalized Ratio pro protrombinový čas (INR) nebo protrombinový čas (PT)) a dávka antikoagulancia má být odpovídajícím způsobem upravena (viz bod 4.5). U pacientů léčených přípravkem Teysuno v klinických studiích bylo použití kumarinových antikoagulancií spojeno se zvýšením INR a gastrointestinálním krvácením, tendencí ke krvácení, hematurií a anémií.

### Brivudin

Brivudin nesmí být podáván současně s přípravkem Teysuno. Po této lékové interakci s kapecitabinem byly hlášeny fatální případy. Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby přípravkem Teysuno musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce přípravku Teysuno (viz body 4.3 a 4.5).

V případě náhodného podání brivudinu pacientům, kteří jsou léčeni přípravkem Teysuno, mají být provedena účinná opatření ke snížení toxicity přípravku Teysuno. Doporučuje se okamžitá hospitalizace. Je třeba zahájit veškerá opatření k zabránění systémovým infekcím a dehydrataci.

### Induktory DPD

Pokud by byl induktor DPD souběžně podán s přípravkem Teysuno, expozice 5-FU by nemusela dosáhnout účinnou hladinu. Nicméně, vzhledem k tomu, že nejsou známy žádné induktory DPD, interakce mezi induktorem DPD a přípravkem Teysuno není možné hodnotit.

### **Deficit dihydroypyrimidinehydrogenázy (DPD):**

Aktivita DPD je limitující pro rychlost při katabolismu fluoruracilu (viz bod 5.2). Pacienti s deficitem DPD jsou proto vystaveni vyššímu riziku toxicity související s fluorpyrimidiny, včetně např. stomatitidy, průjmu, zánětu sliznic, neutropenie a neurotoxicity.

K rozvoji toxicity související s deficitem DPD zpravidla dochází během prvního léčebného cyklu nebo po zvýšení dávky.

### Úplný deficit DPD

Úplný deficit DPD je vzácný (0,01–0,5 % bělochů). Pacienti s úplným deficitem DPD jsou vystaveni vysokému riziku život ohrožující nebo fatální toxicity a nesmí být přípravkem Teysuno léčeni (viz bod 4.3).

### Částečný deficit DPD

Částečný deficit DPD postihuje odhadem 3–9 % bělošské populace. Pacienti s částečným deficitem DPD jsou vystaveni vyššímu riziku těžké a potenciálně život ohrožující toxicity. K omezení této toxicity je třeba zvážit nižší počáteční dávku. Deficit DPD je třeba považovat za parameter, který je nutné brát v úvahu spolu s dalšími rutinními opatřeními při snižování dávky. Nižší počáteční dávka může mít vliv na účinnost léčby. Nedojde-li k výskytu závažné toxicity, lze za podmínky pečlivého sledování pacienta následné dávky zvýšit.

### Testování ke stanovení deficitu DPD

Před zahájením léčby přípravkem Teysuno se doporučuje provést vyšetření fenotypu a/nebo genotypu, ačkoliv optimální metodika vyšetření před léčbou není jednoznačně určena. Je třeba zohlednit příslušná klinická doporučení.

Pokud vyšetření nebylo provedeno dříve, doporučuje se testování u pacientů, u nichž se zvažuje přechod na přípravek Teysuno z jiného fluorpyrimidinu z důvodu syndromu ruka-noha nebo kardiovaskulární toxicity, aby se zjistilo, zda fenotyp a/nebo genotyp DPD mohl hrát roli při vzniku toxicity u jiného fluorpyrimidinu.

### Genotypová charakterizace deficitu DPD

Testováním vzácných mutací genu DPYD před léčbou lze identifikovat pacienty s deficitem DPD.

Úplná absence nebo částečné snížení enzymatické aktivity DPD mohou vyvolat čtyři varianty DPYD c.1905+1G>A (označovaná také jako DPYD\*2A), c.1679T>G (DPYD\*13), c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3. S vyšším rizikem závažné nebo život ohrožující toxicity mohou souviset i další vzácné varianty.

Některé homozygotní a složené heterozygotní mutace v místě genu DPYD (např. kombinace uvedených čtyř variant s alespoň jednou alelou c.1905+1G>A nebo c.1679T>G) prokazatelně způsobují úplnou nebo téměř úplnou absenci enzymatické aktivity DPD.

Pacienti s některými heterozygotními variantami DPYD (včetně variant c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) mají vyšší riziko závažné toxicity při léčbě fluorpyrimidiny. Četnost výskytu heterozygotního genotypu c.1905+1G>A v genu DPYD u pacientů bělošské rasy je kolem 1 %, u c.2846A>T 1,1 %, u c.1236G>A/HapB3 2,6 – 6,3 % a u c.1679T>G 0,07 – 0,1 %.

Údaje o četnosti výskytu uvedených čtyř variant DPYD u jiných populací, než je bělošská, jsou omezené. V současnosti se má za to, že se uvedené čtyři varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) prakticky nevyskytují v populacích afrického (afroamerického) nebo asijského původu.

### Fenotypová charakterizace deficitu DPD

K fenotypové charakterizaci deficitu DPD se doporučuje měření hladin endogenního substrátu DPD uracilu (U) v krevní plazmě před léčbou.

Zvýšené koncentrace uracilu před léčbou jsou spojeny se zvýšeným rizikem toxicity. Ačkoli hraniční

hodnoty uracilu pro určení úplného a částečného deficitu DPD nejsou jednoznačně stanoveny, hladiny uracilu v krvi  $\geq 16$  ng/ml a  $< 150$  ng/ml je třeba považovat za ukazatel částečného deficitu DPD spojeného se zvýšeným rizikem toxicity při léčbě fluorpyrimidiny. Hladinu uracilu v krvi  $\geq 150$  ng/ml je třeba považovat za ukazatel úplného deficitu DPD spojeného s rizikem život ohrožující nebo fatální toxicity při léčbě fluorpyrimidiny.

#### Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

Přípravek Teysuno nebyl studován u pacientů s karcinomem žaludku s MSI. Souvislost mezi citlivostí na 5-FU a MSI u pacientů s karcinomem žaludku není jasná a souvislost mezi přípravkem Teysuno a MSI u karcinomu žaludku není známá.

#### Glukózo/galaktózová intolerance/malabsorbce

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### Jiné perorální fluorpyrimidiny

Žádné klinické studie nejsou k dispozici, které by srovnávaly přípravek Teysuno s jinými perorálními 5-FU sloučeninami. Proto nemůže být přípravek Teysuno používán jako náhrada za jiné perorální přípravky 5-FU.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U dospělých nebo pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné interakční studie.

#### Brivudin

Byly popsány klinicky významné interakce mezi brivudinem a fluorpyrimidiny (např. kapecitabin, 5-fluoruracil, tegafur) vznikající v důsledku inhibice dihydropyrimidindehydrogenázy brivudinem. Tato interakce vedoucí ke zvýšení fluorpyrimidinové toxicity je potenciálně fatální. Z tohoto důvodu nesmí být brivudin podáván současně s přípravkem Teysuno (viz body 4.3 a 4.4). Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby přípravkem Teysuno musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce přípravku Teysuno.

#### Jiné fluorpyrimidiny

Současné podání jiných fluorpyrimidinů jako je capecitabin, 5-FU, tegafur nebo flucytosin může vést k aditivní toxicitě a je kontraindikováno. Doporučuje se minimální doba 7 dnů (washout period) mezi podáním přípravku Teysuno a jinými fluorpyrimidiny. Doba popsaná v SmPC jiných fluorpyrimidinových léčivých přípravků se má dodržet, pokud je přípravek Teysuno podáván po jiných fluorpyrimidinových léčivých přípravcích.

#### Inhibitory CYP2A6

Vzhledem k tomu, že je CYP2A6 hlavní enzym zodpovědný za konverzi tegafuru na 5-FU, mělo by se předcházet současnému podávání známého inhibitoru CYP2A6 a přípravku Teysuno, protože by mohlo dojít k poklesu účinnosti přípravku Teysuno (viz bod 5.2).

#### Folinát / kyselina listová

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití kyseliny listové s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nicméně metabolity folinátu / kyseliny listové budou vytvářet ternární strukturu s thymidylátsyntázou a fluordeoxyuridinmonofosfátem (FdUMP) potenciálně zvyšující cytotoxicitu 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože kyselina folinová zvyšuje aktivitu 5-FU.

### Nitroimidazoly, včetně metronidazolu a misonidazolu

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití nitromidazolů s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nitromidazoly však mohou snižovat clearance 5-FU a tím zvyšovat plazmatické hladiny 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání mohou zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

### Methotrexát

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití methotrexátu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nicméně polyglutamátový methotrexát inhibuje thymidylátsyntázu a dihydrofolátreduktázu potenciálně zvyšující cytotoxicitu 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání může zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

### Klozapin

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití klozapinu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. V důsledku možných aditivních farmakodynamických účinků (myelotoxicity) je však třeba opatrnosti, protože současné podávání může zvyšovat riziko a závažnost hematologické toxicity přípravku Teysuno.

### Cimetidin

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití cimetidinu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Souběžné podávání však může snížit clearance a tím zvýšit plazmatické hladiny 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání může zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

### Antikoagulancia kumarinového typu

Účinnost antikoagulancia kumarinového typu byla přípravkem Teysuno zvýšená. Při současném podávání přípravku Teysuno a léčby kumarinovými antikoagulancii je třeba opatrnosti, protože může docházet ke zvýšení rizika krvácení (viz bod 4.4).

### Fenytoin

Fluorpyrimidiny mohou zvyšovat plazmatické koncentrace fenytoinu, pokud se podávají současně s fenytoinem, a následně toxicitu fenytoinu. Časté sledování hladiny fenytoinu v krvi nebo plazmě se doporučuje, pokud je přípravek Teysuno a fenytoin podáván současně. Pokud je to indikováno, měla by se dávka fenytoinu upravit dle SmPC pro fenytoin. Pokud dojde ke vzniku toxicity fenytoinu, je třeba použít odpovídající opatření.

### Jiné

Na základě neklinických údajů může allopurinol snížit protinádorovou účinnost v důsledku suprese fosforylace 5-FU. Proto je třeba se vyhnout současnému podání s přípravkem Teysuno.

### Potraviny

Podávání přípravku Teysuno s potravou snížilo expozici oteracilu a gimeracilu s výraznějším účinkem pro oteracil než pro gimeracil (viz bod 5.2). Měl by se podávat ústy nejméně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapíjet vodou (viz bod 4.2).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku se doporučuje vyvarovat se těhotenství v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem.

Antikoncepční opatření musí být u mužů používána během léčby a až 3 měsíce po ukončení léčby přípravkem Teysuno.

Antikoncepční opatření musí být u žen používána během léčby a až 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Teysuno.

### Těhotenství

Přípravek Teysuno je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Byly hlášeny některé případy abnormalit plodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Podobně jako u jiných fluorpyrimidinů způsobilo u zvířat podávání přípravku Teysuno letalitu u embryí a teratogenitu (viz bod 5.2). Pokud pacientka při podávání přípravku Teysuno otěhotní, má se léčba přerušit a pacientce vysvětlit potenciální riziko pro plod. Je třeba zvážit genetické poradenství.

### Kojení

Přípravek Teysuno je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3). Není známo, zda je přípravek Teysuno nebo jeho metabolity vylučován do mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje u zvířat ukázaly vylučování přípravku Teysuno nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence a kojence nelze vyloučit. Při léčbě přípravkem Teysuno je třeba ukončit kojení.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou na plodnost u člověka. Neklinické studie ukázaly, že přípravek Teysuno neovlivnil pravděpodobně plodnost u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

Viz SmPC pro cisplatinu, kde jsou uvedeny účinky cisplatinu na plodnost, těhotenství a kojení.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek má středně závažný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože únava, závratě, rozmazané vidění a nevolnost jsou časté nežádoucí účinky přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou je založen primárně na údajích z klinické studie u 593 pacientů s pokročilým karcinomem žaludku léčených tímto režimem. Kromě toho existují postmarketingové zkušenosti u více než 866000 asijských (zejména japonských) pacientů.

U 593 pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou byly nejčastější závažné nežádoucí účinky (stupeň 3 nebo vyšší s frekvencí alespoň 10 %) neutropenie, anemie a únava.

### Tabulkový seznam nežádoucích reakcí

K hodnocení frekvence nežádoucích účinků se používá následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a neznámé (nelze odhadnout z dostupných údajů). Frekvence velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky pochází od 593 pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou v klinických studiích. Frekvence medicínsky relevantních vzácných a velmi vzácných nežádoucích účinků je odhadnuta z postmarketingových sledování 866000 pacientů v Asii (většinou



Japonců) léčených terapií založené na přípravku Teysuno. Každý termín je uveden pouze v nejčastější kategorii a v každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 9: Nežádoucí účinky seřazené podle klesající závažnosti v každé skupině frekvencí

Třídy orgánových systémů <sup>a</sup>	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné / velmi vzácné
Infekce a infestace			Neutropenická sepse, septický šok, sepse, infekce, pneumonie, bakteriémie, infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích, akutní pyelonefritis, infekce močových cest, faryngitis, nasofaryngitis, rhinitis, zubní infekce, kandidóza, orální herpes, paronychium, furunkl	Reaktivace hepatitidy B
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Krvácení z karcinomu, nádorová bolest	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie	Febrilní neutropenie, lymfopenie,	Pancytopenie, prodloužený protrombinový čas, zvýšení INR (International normalised ratio), hypoprotrombinemie, zkrácený protrombinový čas, granulocytóza, leukocytóza, eozinofilie, lymfocytóza, snížení počtu monocytů, zvýšení počtu monocytů, trombocytémie	Diseminovaná intravaskulární koagulopatie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Krvácení do nadledvin	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Dehydratace, hypokalemie, hyponatremie, hypokalcemie, hypomagnezemie, hypoalbuminemie, hyperkalemie	Hyperglykemie, zvýšení krevní alkalické fosfatázy, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi, hypofosfatemie, hypermagnezemie, dna, hypoproteinemie, hyperglobulinemie, hyperlipidemie, snížený perorální příjem.	
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Stav zmatenosti, neklid, porucha osobnosti, halucinace, deprese, úzkost, snížení libida, sexuální inhibice	
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie	Závrať, bolest hlavy, poruchy chuti	Cévní mozková příhoda, mozečkový infarkt, cerebrovaskulární porucha, křeče, ischemická mrtvice, synkopa, hemiparéza, afázie, ataxie, metabolická encefalopatie, ztráta vědomí, neuritida akustiku, porucha paměti, porucha rovnováhy, somnolence, třes, ageusie, parosmie, pocit pálení, mravenčení	Leukoencefalopatie, anosmie
Poruchy oka		Porucha zraku, porucha slzení, konjunktivitida, oční porucha, porucha rohovky <sup>b</sup>	Oční alergie, ptóza víčka, erytém očního víčka	

Třídy orgánových systémů <sup>a</sup>	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné / velmi vzácné
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu, hluchota	Závrať, kongesce uší, potíže s ušima	
Srdeční poruchy			Srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, perikardiální výpotek, fibrilace síní, angina pectoris, fibrilace srdce, tachykardie, palpitace	
Cévní poruchy		Hypotenze, hluboká žilní trombóza, hypertenze	Trombóza ilické tepny, hypovolemický šok, trombóza tepen končetin, trombóza, návaly horka, pánevní žilní trombóza, tromboflebitis, flebitis, povrchová flebitis, ortostatická hypotenze, hematoma, hyperémie, návaly horka	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost, epistaxe, škytavka, kašel	Plicní embolie, krvácení do dýchacího traktu, námahová dušnost, faryngolaryngeální bolesti, rhinorea, faryngeální erytém, alergická rinitida, dysfonie, produktivní kašel, nosní kongesce	Intersticiální plicní choroba
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa	Gastrointestinální krvácení, stomatitis, gastrointestinální zánět, flatulence, bolest břicha, dysfagie, břišní potíže, dyspepsie, sucho v ústech	Gastrointestinální perforace, esofagitis, gastrointestinální infekce, ileus, gastrointestinální obstrukce, ascites, otok rtu, esofageální spasmus, žaludeční vřed, gastroesofageální reflux, refluxní gastritis, retroperitoneální fibróza, gastrointestinální porucha, krvácení z anu, hemoroidy, hypersekrece slin, cheilitida, aerofagie, krkání, glosodynie, bolesti v ústech, lámavost skloviny	Akutní pankreatitis, terminální ileitida
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinemie, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy	Abnormalita jaterních testů, zvýšení gamaglutamyltransferázy,	Akutní jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Syndrom palmárně – plantární erythrodysestezie, vyrážka, kožní hyperpigmentace, suchá kůže, pruritus, alopecie	Exfoliativní vyrážka, olupování kůže, nekrotytický migrující erytém, krvavé blistry, alergická dermatitida, kožní reakce, akneiformní dermatitida, erytém, zvýšená tendence ke vzniku modřin, purpura, hyperhidróza, noční pocení, atrofie nehtu, porucha pigmentace, změna barvy kůže, hypertrichóza	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosenzitivní reakce, poruchy nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletální bolesti	Svalové spasmy, artralgie, bolesti v končetině, bolesti zad, bolesti krku, bolesti kostí, otok kloubů, potíže s končetinami, napětí svalů, svalová slabost	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Renální selhání, zvýšení krevního kreatininu, snížení glomerulární filtrace, zvýšení krevní močoviny	Toxická nefropatie, oligurie, hematurie, porucha ledvin, polakisurie, zvýšení krevního kreatininu, snížení krevního kreatininu	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektivní dysfunkce, citlivost prsů, bolest bradavek	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava, astenie	Zánět sliznice, pyrexie, snížení hmotnosti, periferní otok, třesavka	Multiorgánové selhání, pokles výkonnostního stavu, bolesti, otok, bolesti na hrudi, potíže s hrudníkem, generalizovaný otok, otok tváře, lokální otok, lokalizovaný otok, zvýšení hmotnosti, časný pocit nasycení, pocit chladu, reakce v místě injekce, slabost	

Třídy orgánových systémů <sup>a</sup>	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné / velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Zhmoždění, chyba v medikaci	
<p><sup>a</sup> Nežádoucí účinky v třídě orgánových systémů Vyšetření byly přiděleny ke klinicky odpovídajícím třídám souvisejícím s jejich cílovým orgánem. Různé MeDRA preferované termíny, které byly považovány za klinicky podobné, byly uskupeny do jediného termínu.</p> <p><sup>b</sup> včetně poškození epitelu rohovky, eroze rohovky, léze rohovky, zákalu rohovky, perforace rohovky, keratitidy, tečkové keratitidy, ulcerativní keratitidy, deficiencie limbálních kmenových buněk, zhoršení zrakové ostrosti, zhoršení zraku, rozmazaného vidění.</p>				

### Další klinické studie s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou

I když studie přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou, které byly provedeny v Japonsku, využívaly dávky a dávkovací plány, které se lišily od tohoto režimu, bezpečnostní profil z těchto studií byl podobný a nejčastější toxicity byly hematologická, gastrointestinální, únava a anorexie.

### Zkušenosti z postmarketingového sledování u pacientů s karcinomem žaludku

Bezpečnostní profil přípravku Teysuno v bezpečnostních postmarketingových sledovacích studiích v Japonsku u 4177 pacientů léčených přípravkem Teysuno pro karcinom žaludku byl obecně podobný tomu, který byl pozorován u tohoto režimu a v japonských registračních studiích (tzn. hlavní toxicity zahrnovaly leukocytopenii, anorexii a nauzeu/zvracení).

### **Bezpečnost přípravku Teysuno u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž není možné pokračovat v léčbě jiným fluorpyrimidinem z důvodu syndromu ruka-noha nebo kardiiovaskulární toxicity**

V podskupině 53 pacientů s mCRC v rámci kohortové studie 200 pacientů s různými solidními nádory mohla většina těchto pacientů s mCRC (92 %), u kterých se během chemoterapie založené na kapecitabinu nebo 5-FU objevila kardiotoxicita, bezpečně přejít na S-1 a pokračovat v léčbě, přičemž recidiva kardiotoxicity (stupeň 1) byla pozorována u 8 %. Další nežádoucí účinky během léčby přípravkem S-1 v této podskupině zahrnovaly hematologickou toxicitu stupně 3-4 u 8 % a nehematologické nežádoucí účinky stupně 2-4 u 36 % (neuropatie 15 %, infekce 7 %, tromboembolická příhoda 6 %, průjem 4 %, nauzea 2 %, syndrom ruka-noha 2 %).

**V retrospektivní kohortové studii 47 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem z nizozemského registru kolorektálního karcinomu (PLCRC), kteří přešli na S-1 z důvodu kapecitabinem vyvolaného syndromu ruka-noha (n=36) nebo kardiotoxicity (n=10), se závažnost HFS během léčby S-1 snížila nebo zcela ustoupila a u žádného z 10 pacientů, kteří přešli na S-1 z důvodu kardiálních nežádoucích účinků, nebyl zaznamenán případ recidivy kardiální toxicity.**

### Popis vybraných nežádoucích reakcí

#### Oční toxicita

Termíny pro oční toxicitu související s léčbou byly kombinovány následujícím způsobem. Jediným nežádoucím účinkem stupně 3 nebo vyšším byla snížená zraková ostrost.

- Poruchy zraku zahrnují nežádoucí účinky jako je rozmazané vidění, diplopie, fotopsie, snížená zraková ostrost a slepota.
- Poruchy slzení zahrnují nežádoucí účinky jako je zvýšené slzení, suchost oka a získaná dakryostenóza.
- Oční poruchy zahrnují nežádoucí účinky, jako je svědění očí, oční hyperemie, podráždění očí, oční poruchy a pocit cizího tělesa v oku.

#### Neuropatie

Centrální a periferní neuropatie byla hlášena u pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Termín periferní neuropatie zahrnuje následující hlášené nežádoucí účinky: periferní senzorická neuropatie, parestézie, hypestézie, periferní neuropatie, polyneuropatie, neurotoxicita a dysestézie.

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti (viz bod 4.2)

Porovnání bezpečnosti u 71 pacienta ve věku  $\geq 70$  let (starší) a u 450 pacientů  $<70$  let léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou ve studii FLAGS ukazují, že incidence všech nežádoucích reakcí stupně 3 nebo vyšších (62% vs 52%), všech závažných nežádoucích reakcí (30% vs 19%) a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí přípravku a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí u přípravku Teysuno i cisplatinou (21% vs 12%) se zdály být vyšší u pacientů ve věku  $\geq 70$  let. Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že expozice 5-FU měla tendenci se zvyšovat s věkem, ale rozsah byl v rámci rozmezí individuální variability. Tyto věkově podmíněné změny souvisely se změnami renální funkce měřené pomocí clearance kreatininu (viz bod 5.2).

#### Pohlaví

Ve studii FLAGS se nevyskytly žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti mezi muži (N=382) a ženami (N=139).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2, 4.3, 4.4 a 5.2)

Srovnání 218 pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin na začátku (CrCl 51 až 80 ml/min) s 297 pacienty s normální funkcí ledvin na začátku (CrCl  $>80$  ml/min) léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou ve studii FLAGS ukázaly, že nebyly žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti mezi pacienty s mírnou poruchou ledvin a pacientů s normální renální funkcí.

Ve studii provedené u pacientů s poruchou funkce ledvin byly nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými ve všech cyklech u všech kohort průměrem (57,6 %), nauzea (42,4 %), zvracení (36,4 %), únava (33,3 %) a anémie (24,2 %). V této studii bylo 7 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčeno dávkou 20 mg/m<sup>2</sup> přípravku Teysuno dvakrát denně, zatímco 7 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin dostávalo přípravek Teysuno v dávce 20 mg/m<sup>2</sup> jednou denně. V cyklu 1 nebyly u pacientů se střední nebo těžkou poruchou funkce ledvin pozorovány žádné toxicity omezující dávku. Incidence nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém pozorovaná u všech cyklů se střední až těžkou poruchou funkce ledvin byla 28,6 %, resp. 44,4 %. Dávka pro jednoho pacienta v kohortě těžkého poškození byla snížena na 13,2 mg/m<sup>2</sup> jednou denně na začátku cyklu 12 v důsledku nežádoucího účinku (průměrem stupně 2) v cyklu 11.

#### Pediatriká populace

Se samotným přípravkem Teysuno nebo v kombinaci s cisplatinou nebyly u pediatrických pacientů provedeny žádné studie.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

Nejvyšší jednotlivá užitá dávka přípravku Teysuno byla 1400 mg. U tohoto pacienta se vyvinula leukopenie (stupeň 3). Manifestace hlášeného akutního předávkování zahrnují nevolnost, zvracení,

průjem, mucositidu, gastrointestinální podráždění, krvácení, útlum kostní dřeně a respirační selhání. Lékařská péče předávkování by měla zahrnovat obvyklou léčebnou a podpůrnou lékařskou intervenci zaměřenou na korekci přítomné klinické manifestace a prevence jejich možných komplikací.

V případě předávkování není k dispozici žádné známé antidotum.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

Teysuno je perorální fluoropyrimidinový protinádorový léčivý přípravek. Jde o fixní kombinaci tří účinných látek - tegafuru, který je po absorpci konvertován na protinádorovou látku 5-FU; gimeracilu, inhibitoru dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD), určeného k prevenci degradace 5-FU v těle a oteracilu, inhibitoru orotátfosforibosyltransferázy (OPRT), který snižuje účinnost 5-FU v normální gastrointestinální sliznici. Kombinace tegafuru, gimeracilu a oteracilu v molárním poměru 1:0,4:1 byla stanovena jako optimální k udržení expozice 5-FU a tím protinádorové aktivity za současného snížení toxicity související se samotným 5-FU.

Tegafur je prodrug 5-FU s dobrou perorální biologickou dostupností. Po perorálním podání je tegafur postupně konvertován na 5-FU *in vivo*, zejména působením enzymu CYP2A6 v játrech. 5-FU je metabolizován jaterním enzymem DPD. 5-FU je aktivován v buňkách působením fosforylace na jeho účinný metabolit, 5-fluor-deoxyuridin-monofosfát (FdUMP). FdUMP a redukovaný folát se váží na thymidylát syntázu vedoucí ke vzniku trojitého komplexu, který inhibuje syntézu DNA. Kromě toho je 5-fluoruridin-trifosfát (FUTP) inkorporován do RNA s následným narušením funkcí RNA.

Gimeracil inhibuje metabolismus 5-FU reverzibilní a selektivní inhibicí DPD, primárního metabolického enzymu pro 5-FU tak, aby byly při podání nižší dávky tegafuru dosaženy vyšší plazmatické koncentrace 5-FU.

Po perorálním podání byl oteracil distribuován ve vysokých koncentracích do tkání normálního gastrointestinálního traktu, a přitom ve studiích na zvířatech byly nalezeny jeho významně nižší koncentrace v krvi a nádorové tkáni.

#### Farmakodynamické účinky

Ve studii zvyšující se dávky srovnávající toleranci 5-FU u přípravku Teysuno a tegafur + gimeracil (žádný oteracil) nemohlo být dosaženo dávky 25 mg/m<sup>2</sup> při absenci oteracilu kvůli výskytu dávku limitujících toxicit (průjem stupně 3 u 2 pacientů a kardiorespirační zástava u 1 pacienta) v rameni tegafur + gimeracil. Farmakokinetický profil 5-FU byl podobný v případě přítomnosti a absence oteracilu.

Průměrná hodnota maximální plazmatické koncentrace 5-FU ( $C_{max}$ ) a plocha pod křivkou koncentrace-času byly asi 3krát vyšší po podání přípravku Teysuno než po podání samotného tegafuru (800 mg) a jsou přisuzovány inhibicí DPD působením gimeracilu. Maximální plazmatická koncentrace uracilu byla pozorována za 4 hodiny s návratem k výchozím hodnotám během asi 48 hodin po podání dávky, což ukazuje na reverzibilitu inhibice DPD gimeracilem.

Studie účinku přípravku Teysuno na srdeční repolarizaci provedené u pacientů s pokročilou rakovinou splňují definici pro negativní studii podle pokynů mezinárodní konference pro harmonizaci (ICH). Žádný konzistentní vztah nebyl pozorován mezi absolutními hodnotami intervalu QTcF nebo změnou od výchozích hodnot a maximální plazmatickou koncentrací komponent Teysuno.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Studie fáze I stanovila aktuální režim hodnocením kohort přípravku Teysuno a cisplatinu 30 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> (pozorované dávky limitující toxicity [DLT] zahrnovaly únavu, průjem a dehydrataci); 25 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> a 25 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup>. Navzdory nedostatku DLT v poslední kohortě nebyla hodnocena dávka cisplatinu nad 75 mg/m<sup>2</sup>.

Ve fázi III studie FLAGS nebyl pozorován žádný zjevný vztah mezi AUC 5-FU (rameno Teysuno/cisplatinu) a koncentrací 5-FU (rameno 5-FU/cisplatinu) během cyklu 1, a výsledky účinnosti na celkové přežití (OS) nebo interval bez progresu (PFS).

Fáze I studie byla provedena za účelem zhodnocení farmakokinetiky komponent přípravku Teysuno a jejich metabolitů u pacientů s rakovinou s poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. V této studii byla měřena protinádorová aktivita dle nejlepší celkové nádorové odpovědi. Většina (70,4 %) pacientů měla stabilizaci onemocnění jako nejlepší odpověď (na základě hodnocení zkoušejícím s použitím kritérií RECIST) a 29,6 % pacientů mělo progresi onemocnění jako jejich nejlepší celkovou odpověď. V prvním cyklu léčby nebyla pozorována žádná toxicita omezující dávku.

### Pokročilý karcinom žaludku

Údaje z multicentrické multinárodní (mimo Asii) randomizované kontrolované nezaslepené klinické studie fáze III (studie FLAGS) podporují použití přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou k léčbě pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. V této studii bylo 521 pacientů randomizováno k léčbě přípravkem (25 mg/m<sup>2</sup> perorálně dvakrát denně po dobu 21 dnů následované 7denním obdobím bez léčby) a cisplatinou (75 mg/m<sup>2</sup> intravenózní infúze jednou za 4 týdny) a 508 pacientů bylo randomizováno k léčbě 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 hodin jako kontinuální intravenózní infúze ve dnech 1 až 5 opakovaných každé 4 týdny) a cisplatinu (100 mg/m<sup>2</sup> jako intravenózní infúze v den 1 opakovaná každé 4 týdny). Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Demografické a výchozí parametry pacientů ve studii FLAGS

	Teysuno + cisplatinu 75 mg/m <sup>2</sup> (n=521)	5-FU + cisplatinu 100 mg/m <sup>2</sup> (n=508)
Pohlaví, n (%)		
Muž	382 (73)	347 (68)
Žena	139 (27)	161 (32)
Věk, roky		
Medián (rozmezí)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rasa, n (%)		
Běloch		
Černocho nebo Afroameričan	447 (86)	438 (86)
Asiat	5 (1,0)	7 (1,4)
Americký indián nebo původní obyvatel Aljašky.	4 (0,8)	4 (0,8)
Jiné	4 (0,8)	6 (1,2)
Jiné	61 (12)	53 (10)
Výkonnostní stav ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokalizace primární léze, n (%)		
Žaludek	438 (84)	417 (82)
Gastroesofageální spojení	82 (16)	88 (17)
Obě	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatické onemocnění, n (%)		
≥2 metastatická místa	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

V primárním cílovém parametru účinnosti celkového přežití nebyl přípravek Teysuno v kombinaci s cisplatinou inferiorní proti 5-FU v kombinaci s cisplatinou (viz tabulka 11). V době primární analýzy byla střední doba sledování celkového přežití v sestavě plné analýzy 18,3 měsíců.

Tabulka 11: Celkové přežití a přežití bez progresu u studie FLAGS

Cílový parametr Populace	Teysuno + Cisplatina		5-FU + Cisplatina		Poměr rizika [95% CI]
	n	Medián [95% CI], měsíců	n	Medián [95% CI], měsíců	
Celkové přežití					
S cílem vyléčit	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Sestava plné analýzy	521	86 [7,9, 95]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Přežití bez progresu					
Sestava plné analýzy	521	4,8 [4,0, 55]	508	55 [4,4, 58]	0,99 [0,86, 1,14]

CI = interval spolehlivosti; Sestava plné analýzy = všichni randomizovaní léčeni pacienti analyzovaní dle rozdělení (primární populace k analýze)

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Teysuno ve všech podskupinách pediatrické populace v indikaci adenokarcinom žaludku (viz bod 4.2, kde jsou uvedeny informace o použití u dětí).

Metastazující kolorektální karcinom po přechodu na přípravek Teysuno v případech, kdy nebylo možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem z důvodu syndromu ruka-noha nebo kardiovaskulární toxicity.

V rámci evropské kohortové studie 200 pacientů, kteří byli z důvodu kardiotoxicity převedeni z léčby založené na 5-FU nebo kapecitabinu na pokračování léčby přípravkem Teysuno, existuje podskupina pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (n=53). V této podskupině mCRC byla většina pacientů (92 %) schopna bezpečně přejít na přípravek Teysuno a pokračovat v léčbě bez ohledu na léčebné kombinace, přičemž rekurentní kardiotoxicita byla zaznamenána u 8 % (všechny stupně 1). Při tomto přechodu bylo 100 % pacientů schopno dokončit plánovanou chemoterapii. Kromě toho byl u pacientů s CRC s metastazujícím onemocněním medián celkového přežití 26 měsíců (95% CI 22-31), přičemž pětileté přežití činilo 12 %.

V retrospektivní kohortové studii 47 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem z nizozemského registru kolorektálního karcinomu (PLCRC), kteří přešli na S-1 z důvodu kapecitabinem vyvolaného syndromu ruka-noha (n=36) nebo kardiotoxicity (n=10), byl medián doby od zahájení léčby kapecitabinem do první dokumentované progresu onemocnění po zahájení léčby S-1 414 dní (95% interval spolehlivosti 332-568 dní).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika po jednorázovém podání a opakovaném podávání přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou byla hodnocena ve třech studiích. Osmnáct dalších farmakokinetických studií bylo provedeno pomocí relevantního režimu jako monoterapie. Všechny studie byly provedeny u pacientů s rakovinou.

### Absorpce

Po jednorázovém podání přípravku Teysuno 50 mg (vyjádřeno obsahem tegafuru) u člověka (asi 30 mg/m<sup>2</sup> na základě tělesného povrchu 1,56 až 2,10 m<sup>2</sup> pro typického pacienta; N=14) byl medián T<sub>max</sub> pro komponenty přípravku Teysuno tegafur, gimeracil a oteracil 0,5, 1,0 a 2,0 hodin a průměr ± standardní odchylka (SD) AUC<sub>0-inf</sub> a C<sub>max</sub> byly 14595 ± 4340 ng.h/ml a 1762 ± 279 ng/ml pro tegafur, 1884 ± 640 ng.h/ml a 452 ± 102 ng/ml pro gimeracil, 556 ± 281 ng.h/ml a 112 ± 52 ng/ml pro oteracil. Medián T<sub>max</sub> pro 5-FU byl 2,0 hodin a průměrná AUC<sub>0-inf</sub> a C<sub>max</sub> byla 842 ± 252 ng.h/ml a 174 ± 58 ng/ml. Hladiny tegafuru, gimeracilu, oteracilu a 5-FU byly kvantifikovatelné 10 hodin po dávce. Po podání dávek 30 mg/m<sup>2</sup> byl dosažen ustálený stav pro tegafur, gimeracil a oteracil nejpozději do 8. dne.

Po opakovaném podávání (30 mg/m<sup>2</sup>, vyjádřeno obsahem tegafuru, dvakrát denně po dobu 14 dnů;

N=10), byl medián  $T_{max}$  tegafuru, gimeracilu a oteracilu 0,8, 1,0 a 2,0 hodiny a odpovídající průměr  $\pm$  SD  $AUC_{(0-12h)}$  a  $C_{max}$  byly  $19967 \pm 6027$  ng.h/ml a  $2970 \pm 852$  ng/ml pro tegafur,  $1483 \pm 527$  ng.h/ml a  $305 \pm 116$  ng/ml pro gimeracil a  $692 \pm 529$  ng.h/ml a  $122 \pm 82$  ng/ml pro oteracil. Medián  $T_{max}$  pro 5-FU byl 2,0 hodin a průměrná  $AUC_{0-inf}$  a  $C_{max}$  byly  $870 \pm 405$  ng.h/ml a  $165 \pm 62$  ng/ml.

Podávání přípravku Teysuno při podmínkách po jídle vedlo k poklesu  $AUC_{0-inf}$  pro oteracil asi o 71 % a gimeracil asi o 25 % vzhledem ke stavu nalačno. Současné podání inhibitoru protonové pumpy (IPP) snížilo účinek potravy na farmakokinetický profil oteracilu, ale nikoliv dostatečně, aby se úplně negoval účinek potravy. Došlo k 15% poklesu  $AUC_{0-inf}$  pro 5-FU za podmínek po jídle a expozice tegafuru nebyla potravou změněna (tím se prokázala absence účinku potravy).

Průměrná  $AUC_{0-inf}$  a  $C_{max}$  pro 5-FU byla asi 3krát vyšší po podání přípravku Teysuno (50 mg vyjádřeno jako obsah tegafuru) než po podání samotného tegafuru (800 mg), zatímco  $AUC_{0-inf}$  a  $C_{max}$  hodnoty pro metabolit 5-FU  $\alpha$ -fluor- $\beta$ -alanin (FBAL) byly asi 15- až 22krát nižší po podání přípravku Teysuno než po podání tegafuru.

Složka oteracilu v přípravku Teysuno neovlivnila farmakokinetické profily 5-FU, tegafuru, gimeracilu, FBAL nebo uracilu. Gimeracilová komponenta neovlivnila farmakokinetický profil tegafuru.

### Distribuce

Oteracil, gimeracil, 5-FU a tegafur byly navázány na proteiny v 8,4 %, 32,2 %, 18,4 %, a 52,3 %. Proteinová vazba v lidském séru nezávisela na koncentraci v rozsahu od 0,1 do 1,0  $\mu$ g/ml pro oteracil, gimeracil a 5-FU a 1,2 až 11,8  $\mu$ g/ml pro tegafur.

Neexistují žádné klinické údaje o distribuci radiologicky značených komponent přípravku Teysuno. I když nejsou k dispozici žádné údaje o intravenózním podání pro přípravek Teysuno u člověka, distribuční objem by mohl být odhadnut zhruba ze zjevného distribučního objemu a údajů z vylučování močí jako 16 l/m<sup>2</sup>, 17 l/m<sup>2</sup> a 23 l pro tegafur, gimeracil a oteracil.

### Biotransformace

Hlavní metabolická cesta pro tegafur je prostřednictvím konverze na 5-FU přes CYP2A6 v játrech, zatímco gimeracil byl stabilní v homogenátu lidských jater (S9 frakce) s lithiovou solí adenosin 3'-fosfát 5'-fosfosulfátu (PAPS; kofaktor pro sulfotransferázu) nebo s nikotinamid adenin dinukleotid fosfátem (NADPH). Na základě výsledku studií *in vitro* je oteracil neenzymaticky degradován na 5-azauracil (5-AZU) žaludeční tekutinou a je pak konvertován na kyanurovou kyselinu (CA) v trávicím traktu. 5-AZU a CA neinhibují enzymovou aktivitu OPRT. Pouze malé množství oteracilu je metabolizováno v játrech kvůli jeho nízké permeabilitě.

*In vitro* hodnocení pomocí lidských jaterních mikrosomů ukázalo, že tegafur, gimeracil ani oteracil nevykazují žádné relevantní inhibiční účinky na enzymové aktivity testovaných izoform cytochromu P450 (tzn. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4).

*In vitro* hodnocení pomocí primárních kultur lidských hepatocytů ukázalo, že tegafur (0,7-70  $\mu$ M), gimeracil (0,2-25  $\mu$ M) a oteracil (0,04 - 4  $\mu$ M) měly malý nebo žádný indukční účinek na metabolické aktivity CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4/5.

Za použití plazmatických koncentrací uracilu pro hodnocení aktivity DPD v klinických studiích nebyly pozorovány žádné významné změny v plazmatických koncentracích uracilu po jednorázovém podání dávky 800 mg tegafuru, když se přitom plazmatické koncentrace uracilu zvýšily významně po jednorázovém podání 50 mg dávky přípravku Teysuno (odrážející inhibici DPD gimeracilem). Po jednorázovém podání (50 mg) i po opakovaném podávání (30 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně) přípravku Teysuno u člověka, byly pozorovány maximální koncentrace uracilu odrážející inhibici DPD i asi 4 hodiny po podání. Podobná inhibice byla pozorována po jednorázovém i opakovaném podávání. Plazmatické koncentrace uracilu se vrátily k normálním hladinám asi 48 hodin po podání dávky, což ukazuje na reverzibilitu inhibice DPD gimeracilem.



## Eliminace

U člověka byl zjevný konečný eliminační poločas ( $T_{1/2}$ ) u 5-FU pozorován po podání přípravku Teysuno (obsahujícího tegafur, prodrug pro 5-FU) delší (asi 1,6 – 1,9 hodin) než bylo dříve hlášeno po nitrožilním podání 5-FU (10 až 20 minut). Po jedné dávce přípravku Teysuno, se hodnota  $T_{1/2}$  pohybovala od 6,7 do 11,3 hodin pro tegafur, od 3,1 až 4,1 hodin pro gimeracil a od 1,8 do 9,5 hodin pro oteracil.

Po jednorázovém podání přípravku Teysuno, bylo asi 3,8 % až 4,2 % podaného tegafuru, 65 % až 72 % podaného gimeracilu a 3,5 % až 3,9 % podaného oteracilu vyloučeno nezměněno močí. Mezi metabolity bylo 9,5 % až 9,7 % podaného tegafuru vyloučeno v moči jako 5-FU a asi 70 % až 77 % jako FBAL, které byly zodpovědné za cca 83 % až 91 % podané dávky přípravku Teysuno (celkový tegafur + 5-FU + FBAL). Nedošlo k žádnému účinku gimeracilu na renální clearance tegafuru, FBAL a 5-FU po podání přípravku Teysuno ve srovnání s jejich clearance po podání samotného tegafuru.

## Linearita / nelinearita

V japonské studii fáze I, která využívala 5 dávkových skupin s dávkami od 25 do 200 mg/tělo, došlo k dávkově odpovídajícímu zvýšení expozice pro tegafur, gimeracil a oteracil. Nicméně zvýšení expozice 5-FU mělo tendenci k vyšším hodnotám, než odpovídá zvýšení dávky tegafuru.

## Farmakokinetika u zvláštních populací

Populační FK analýza komponent přípravku Teysuno a metabolitů hodnotila vliv různých faktorů, včetně pohlaví, věku, potavy, etnicity (běloši v.s. asiáté), renální funkce a jaterní funkce u 315 pacientů. Renální funkce vyjádřená clearance kreatininu byla primárním faktorem, který ovlivnil expozici gimeracilu a expozici 5-FU. Jak se renální funkce snížila, došlo ke zvýšení expozice 5-FU v ustáleném stavu. Tato analýza také ukázala, že trend změn farmakokinetiky přípravku Teysuno pozorovaný při zvyšujícím se věku souvisel se změnou renální funkce, měřeno pomocí clearance kreatininu.

## Porucha funkce ledvin

Ve fázi I studie monoterapie přípravkem Teysuno, která hodnotila farmakokinetiku komponent a metabolitů u pacientů s normální a porušenou funkcí ledvin, došlo u pacientů s mírnou poruchou ledvin ( $CrCl$  51 až 80 ml/min), kteří dostali stejnou dávku monoterapie 30 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně (maximální tolerovaná dávka pro monoterapii) jako pacienti s normální funkcí ledvin ( $CrCl > 80$  ml/min) ke zvýšení průměrné 5-FU  $AUC_{0-inf}$  ve srovnání s hodnotami u pacientů s normální funkcí ledvin. Pacienti se středně závažnou poruchou ledvin ( $CrCl$  30 až 50 ml/min), kteří dostávali sníženou dávku 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, vykázali významné zvýšení průměrné 5-FU  $AUC_{0-inf}$  vzhledem k hodnotám normální skupiny. Zvýšení expozice 5-FU u pacientů s mírnou poruchou ledvin v této studii spolu s výsledky simulace v populační farmakokinetické analýze naznačují, že by přípravek Teysuno v dávce 25 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně u pacientů s mírnou poruchou ledvin mohl dosahovat plazmatické koncentrace 5-FU podobné těm, které byly dosaženy u pacientů s normální renální funkcí po dávce 30 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně jako monoterapie a také těch se středně závažnou poruchou ledvin po dávce 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně.

Po snížené dávce přípravku Teysuno 20 mg/m<sup>2</sup> podané jednou denně skupině s těžkou poruchou funkce ledvin ( $CrCl < 30$  ml/min) byla hodnota  $AUC_{0-inf}$  jedné dávky a hodnota  $AUC_{0-t}$  více dávek pro 5-FU asi 2násobně vyšší u skupiny s těžkou poruchou ledvin ve srovnání se skupinou s normální funkcí ledvin, kde byla podávána dávka 30 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Proto by se dalo očekávat, že denní expozice 5-FU by byla u těchto skupin srovnatelná, protože denní expozice u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je založena na podávání přípravku Teysuno jednou denně, zatímco denní expozice přípravku 5-FU u pacientů s normální funkcí ledvin je založena na podávání přípravku Teysuno dvakrát denně. Je třeba však poznamenat, že expozice přípravku 5-FU může být variabilní a neočekávaně vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v důsledku vlivu fluktuací na funkci ledvin u těchto pacientů.

### Porucha funkce jater

Nevyskytly se žádné významné rozdíly v AUC pro 5-FU, tegafur, gimeracil nebo oteracil po jednorázovém podání nebo opakovaném podávání přípravku Teysuno 30 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně u pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou jaterní poruchou ve srovnání s normální jaterní funkcí. Po jednorázovém podání došlo ke statisticky významnému poklesu C<sub>max</sub> 5-FU a gimeracilu pro skupinu se závažným jaterním postižením vzhledem k normální skupině, ale tento rozdíl nebyl pozorován po opakovaném podávání.

### Etnické rozdíly

Studie fáze I hodnotila farmakokinetiku monoterapie přípravkem Teysuno u pacientů z Asie (Čína/Malajsie) a bělochů (USA). V souladu s nižší aktivitou CYP2A6 u asijských pacientů byla AUC<sub>0-12</sub> tegafuru vyšší a T<sub>1/2</sub> byl delší u asijské skupiny ve srovnání s bělošskou skupinou. Hodnoty AUC<sub>0-12</sub> gimeracilu a uracilu byly srovnatelné u těchto dvou skupin, což naznačuje, že inhibice DPD byla podobná pro asijskou a bělošskou skupinu. Expozice 5-FU nebyla statisticky významně odlišná mezi oběma skupinami. AUC<sub>0-12</sub> oteracilu v asijské skupině byla asi poloviční než ve skupině bělochů, nicméně tento rozdíl nebyl statisticky významný vzhledem k jeho velké individuální variabilitě.

Studie u japonských pacientů ukázaly vliv polymorfismu CYP2A6\*4 na farmakokinetiku přípravku Teysuno. I když jsou varianty CYP2A6 spojeny s farmakokinetickou variabilitou tegafuru, AUC gimeracilu, která je ovlivněna funkcí ledvin, je klíčovou determinantou farmakokinetické variability 5-FU. Ve studii fáze III (FLAGS) byla AUC tegafuru významně vyšší u pacientů s CYP2A6\*4 alelou, nicméně nebyl zjištěn žádný významný rozdíl pro AUC 5-FU a pro incidenci nežádoucích účinků. Proto rozdíly polymorfismu CYP2A6 mezi asijskou a západní populací se nezdají být klíčovou determinantou pro rozdíly v MTD mezi populacemi. Nicméně omezené údaje dostupné u genotypu CYP2A6\*4/\*4 u japonských pacientů léčených přípravkem Teysuno ukazují významně snížené hladiny 5-FU v této subpopulaci. Této subpopulaci nelze poskytnout žádné doporučení pro dávku. Tato alela CYP2A6\*4 je méně častou v bělošské populaci.

### Pediatrická populace

S přípravkem Teysuno nebyly u pediatrických pacientů provedeny žádné farmakokinetické studie.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic vedly ke změnám typicky souvisejícím s podáváním protinádorových léčivých přípravků, způsobujících cytotoxické účinky u populací rychle se dělících buněk, jako je anémie, snížená funkce imunitního a trávicího systému, přerušeni spermatogeneze a atrofie mužských a ženských reprodukčních orgánů.

Léčba přípravkem Teysuno vedla k různým kožním účinkům u potkanů (keratóza tlapek a ocasu) a u psů (kožní krusty a eroze). Kromě toho byly po opakovaném podávání pozorovány hyperpigmentace kůže a očí a korneální opacity u psů a katarakta u potkanů. Tyto změny byly reverzibilní.

Nezdá se, že by měl přípravek Teysuno vliv na samčí nebo samičí fertilitu u potkanů, nicméně podávání kdykoliv po koncepci vedlo k různým zevním, viscerálním a skeletálním fetálním abnormalitám u potkanů a králíků. Proto existuje vysoké riziko vzniku vývojové toxicity v klinických dávkách, primárně v důsledku působení tegafuru (5-FU) nebo oteracilu v menší míře.

Teysuno nebyl kancerogenní u potkanů ani u myši. Nebylo zjištěno, že by byl přípravek Teysuno mutagenní při testování *in vitro* v Amesově testu. Přípravek Teysuno byl klastogenní *in vitro* při použití plicních buněk čínského křečka a byl slabě klastogenní *in vivo* v myši kostní dřeni.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

### Obsah tobolky

Monohydrát laktózy

Magnesium-stearát

### Tobolka

Želatina

Červený oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Natrium-lauryl-sulfát

Mastek

### Potiskový inkoust

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Indigokarmín (E 132)

Karnaubský vosk

Bílý šelak

Glycerol-monooleát

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PCTFE/PVC/Al neprůhledné blistry obsahující 14 tobolek. Balení obsahuje buď 42 tobolek, 84 tobolek nebo 126 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Po manipulaci s tobolekami je třeba si umýt ruce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Nordic Group B.V.

Siriusdreef 41

2132 WT Hoofddorp

Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. března 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 20 mg, gimeracilum 5,8 mg a oteracilum 15,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 93,6 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tobolka má bílé neprůhledné tělo a neprůhledné bílé víčko s potiskem "TC442" šedou barvou.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Teysuno je indikován pro dospělé:

- k léčbě pokročilého karcinomu žaludku, podává se v kombinaci s cisplatinou (viz bod 5.1).
- v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem, s bevacizumabem nebo bez něj, k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinodem, u nichž není možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem kvůli syndromu ruka-noha nebo kardiovaskulární toxicitě, která se objevila při adjuvantní nebo metastatické léčbě.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Teysuno má předepisovat pouze kvalifikovaný lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s karcinodem protinádorovými léčivými přípravky.

Pacientům mají být ambulantně předepsána antiemetika a antidiarhoika.

Pokud se tělesná hmotnost pacienta zvýší nebo sníží o  $\geq 10\%$  oproti hmotnosti použité při předchozím výpočtu BSA a tato změna zjevně nesouvisí s retencí tekutin, musí být BSA pacienta přepočítána a dávka přípravku Teysuno odpovídajícím způsobem upravena.

#### Dávkování

*Pokročilý karcinom žaludku při podávání v kombinaci s cisplatinou*

Doporučená standardní dávka přípravku Teysuno při podání v kombinaci s cisplatinou je 25 mg/m<sup>2</sup> (vyjádřeno obsahem tegafuru) dvakrát denně, ráno a večer, po dobu 21 po sobě následujících dnů s následnou 7denní přestávkou podávání (1 léčebný cyklus). Tento léčebný cyklus se opakuje každé 4 týdny.

Standardní a snížené dávky přípravku Teysuno a cisplatinu a výpočty dle tělesného povrchu (BSA) pro dávky přípravku Teysuno podaného v kombinaci s cisplatinou jsou uvedeny v tabulce 1 a tabulce 2. BSA pacienta musí být znovu přepočítáno a dávka přípravku Teysuno upravena odpovídajícím způsobem, pokud se hmotnost pacienta zvýší nebo sníží o  $\geq 10\%$  z hmotnosti použité pro předchozí výpočet BSA a změna jasně nesouvisí s retencí tekutin.

Doporučená dávka cisplatin v tomto režimu je 75 mg/m<sup>2</sup> podaná jako intravenózní infúze každé 4 týdny. Podávání cisplatin by mělo být ukončeno po 6 cyklech bez přerušování podávání přípravku Teysuno. Pokud je podávání cisplatin ukončeno dříve než po 6 cyklech, je možné léčbu samotným přípravkem Teysuno obnovit, pokud jsou kritéria pro opětovné zahájení splněna.

Pacienti léčení přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou mají být důkladně monitorováni a mají se pravidelně provádět laboratorní testy zahrnující hematologické vyšetření, jaterní testy, renální funkce a sérové elektrolyty. Léčbu je třeba ukončit, pokud je zjištěna progresse choroby nebo netolerovatelná toxicita.

Přečtěte si souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro cisplatinu, kde je popsána hyperhydratace před léčbou.

#### Dávky přípravku Teysuno u pokročilého karcinomu žaludku

Tabulka 1: Standardní dávka a snížení dávky povolené pro přípravek Teysuno anebo pro cisplatinu u pokročilého karcinomu žaludku

Léčivý přípravek	Standardní dávka (mg/m <sup>2</sup> )		Snížení dávky 1 (mg/m <sup>2</sup> )		Snížení dávky 2 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
anebo					
Cis-platina	75	→	60	→	45

<sup>a</sup> vyjádřeno jako obsah tegafuru.

#### Výpočty dávky přípravku Teysuno u pokročilého karcinomu žaludku

Tabulka 2: Výpočty standardní a snížené dávky u pokročilého karcinomu žaludku dle tělesného povrchu (m<sup>2</sup>)

Dávka přípravku Teysuno	Jedna dávka v mg (jedno podání) <sup>a</sup>	Celková denní dávka v mg <sup>a</sup>	Počet tobolek v jedné dávce (2 dávky/den)	
			15 mg tobolek <sup>a</sup> (hnědé/bílé)	20 mg tobolek <sup>a</sup> (bílé)
<b>Standardní dávka<sup>a</sup>: 25 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>První snížení dávky<sup>a</sup>: do 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
<b>Druhé snížení dávky<sup>a</sup>: do 15 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,17 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	15	30	1	0

Vypočítejte BSA na 2 desetinná místa.  
<sup>a</sup> vyjádřeno jako obsah tegafuru.

*Metastazující kolorektální karcinom v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem, s bevacizumabem nebo bez něj, u kterého není možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem z důvodu syndromu ruka-noha (hand-foot syndrome, HFS) nebo kardiotoxicity.*

Navrhovaná dávka u mCRC pro monoterapii je 30 mg/m<sup>2</sup> 2x denně 1.-14. den s týdenní pauzou (± bevacizumab 7,5 mg/kg 1. den). Pro kombinovanou léčbu (s oxaliplatinou nebo irinotekanem) se doporučuje dávka 25 mg/m<sup>2</sup> 2x denně 1.-14. den s následnou týdenní pauzou.

*Dávky přípravku Teysuno u metastazujícího kolorektálního karcinomu*

Tabulka 3a: Standardní dávka a povolené snížení dávky pro monoterapii přípravkem Teysuno u metastazujícího kolorektálního karcinomu.

Léčivý přípravek	Standardní dávka (mg/m <sup>2</sup> )		První snížení dávky (mg/m <sup>2</sup> )		2. snížení dávky (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	30a	→	25a	→	20a
a Vyjádřeno jako obsah tegafuru.					

Tabulka 3b: Standardní dávka a snížení dávky povolené pro kombinovanou léčbu Teysuno u metastazujícího kolorektálního karcinomu

Léčivý přípravek	Standardní dávka (mg/m <sup>2</sup> )		Snížení dávky 1 (mg/m <sup>2</sup> )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a,e</sup>
a/nebo			
Oxaliplatin <sup>b,c,d</sup>	130	→	100 <sup>e</sup>
Irinotekan <sup>c,d</sup>	150-225 <sup>f</sup>	→	g
<sup>a</sup> Vyjádřeno jako obsah tegafuru. <sup>b</sup> 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. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65-72. <sup>c</sup> 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. <i>Acta Oncol</i> . 2016;55(7):881-885. <sup>d</sup> Österlund P, Kinoshita S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscript Submitted 2021</i> . <sup>e</sup> 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. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019;4(5):376-388. <sup>f</sup> Ačkoli nejlepší dávka irinotekanu není známa a používá se v kombinaci s přípravkem Teysuno v rozmezí 150-225 mg/m <sup>2</sup> , nejrelevantnější zkušenosti pocházejí z dávkování irinotekanu 180-200 mg/m <sup>2</sup> . <sup>g</sup> Není možné učinit žádné doporučení a snížení dávky se bude odvíjet od zahajovací dávky.			

*Výpočty dávky přípravku Teysuno u metastazujícího kolorektálního karcinomu*

Tabulka 4: Výpočty standardní a snížené dávky u metastazujícího kolorektálního karcinomu dle plochy tělesného povrchu (m<sup>2</sup>)

Dávka přípravku Teysuno	Jedna dávka v mg (jedno podání) <sup>a</sup>	Celková denní dávka v mg <sup>a</sup>	Počet tobolek v jedné dávce (2 dávky/den)	
Standardní dávka <sup>a</sup> : 25 mg/m <sup>2</sup>			tobolky o síle 15 mg <sup>a</sup> (hnědé/bílé)	tobolky o síle 20 mg <sup>a</sup> (bílé)
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	70	140	2	2
BSA = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	65	130	3	1
BSA = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	55	110	1	2

BSA = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
<b>První snížení dávky<sup>a</sup>: na 25 mg/m<sup>2</sup>#</b>				
BSA ≥ 2,30 m <sup>2</sup>	60	120	0	3
BSA = 2,10 - 2,29 m <sup>2</sup>	55	110	1	2
BSA = 1,90 - 2,09 m <sup>2</sup>	50	100	2	1
BSA = 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
<b>Druhé snížení dávky<sup>a</sup>: na 20 mg/m<sup>2</sup></b>				
BSA ≥ 2,13 m <sup>2</sup>	45	90	3	0
BSA = 1,88 - 2,12 m <sup>2</sup>	40	80	0	2
BSA = 1,63 - 1,87 m <sup>2</sup>	35	70	1	1
BSA = 1,30 - 1,62 m <sup>2</sup>	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m <sup>2</sup>	20	40	0	1
Vypočítejte BSA na 2 desetinná místa. <sup>a</sup> Vyjádřeno jako 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, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93 # 25 mg/m <sup>2</sup> je standardní dávka v případě kombinované terapie s oxaliplatinou nebo irinotekanem				

### Úprava během léčby

#### *Všeobecné pokyny*

Toxicita v důsledku podávání přípravku Teysuno má být léčena symptomaticky a/nebo přerušением léčby nebo snížením dávky. Pacienty užívající přípravek Teysuno je třeba informovat o rizicích a poučit je, aby vyhledali svého lékaře okamžitě, pokud se objeví středně závažná nebo závažná toxicita.

Dávky vynechané kvůli toxicitě nejsou nahrazeny, a pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se tato dávka nahrazovat.

Jakmile byla dávka přípravku Teysuno snížena, nemá se znovu zvyšovat.

#### *Kritéria modifikace dávky přípravku Teysuno*

Úprava dávky z důvodů toxicity má být provedena dle tabulky 1, 3, 5, 6 a 7. V případě toxicity je možné použít maximálně dvě následné redukce dávky u každého léčivého přípravku, jak je popsáno v tabulce 1 pro pokročilý karcinom žaludku a tabulka 3 pro metastazující kolorektální karcinom. Jedno snížení dávky vede k asi k 20 – 25% redukci dávky.

Pokročilý karcinom žaludku viz tabulka 2, kde jsou uvedeny podrobnosti o počtu tobolek přípravku Teysuno, které se mají podat pro každou úroveň dávky.

Metastazující kolorektální karcinom viz tabulka 4, kde jsou uvedeny podrobnosti o počtu tobolek přípravku Teysuno, které se mají podat pro každou úroveň dávky. Minimální kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno naleznete v tabulce 8.

Úprava dávky přípravku Teysuno z důvodu toxicity, pokud se používá v kombinaci s cisplatinou, může být provedena dvěma způsoby.

#### *V průběhu 4týdenního léčebného cyklu*

Přípravek Teysuno se má podávat pouze ve dnech 1 až 21 každého cyklu, tzn. léčba se nemá podávat od 22. do 28. dne cyklu. Vynechané dny léčby v cyklu, kdy nebyl léčivý přípravek podán v důsledku toxicity, se nemají nahrazovat.



Během léčebného cyklu má být provedena úprava dávky individuálně pro léčivý přípravek, který je považován za příčinu toxicity, pokud je možné takové rozlišení provést. Pokud jsou oba léčivé přípravky považovány za příčinu toxicity nebo není možné provést odlišení, má se u obou dávků snížit dle doporučeného plánu pro snížení dávky.

#### Na začátku následujících cyklů léčby

Pokud je indikováno oddálení léčby buď přípravkem Teysuno nebo cisplatinou, potom by podávání obou léčivých přípravků mělo být odloženo, dokud nebudou splněny všechny požadavky pro opětovné zahájení podávání obou, pokud nebylo podávání jednoho z přípravků permanentně ukončeno.

*Úprava dávky přípravku Teysuno z důvodu nežádoucích účinků obecně s výjimkou hematologické a renálních toxicity.*

Tabulka 5: Plán redukce dávky přípravku Teysuno kvůli toxicitě související s léčbou obecně, s výjimkou hematologické a renální toxicity.

Stupně toxicity <sup>a</sup>	Změny dávky přípravku Teysuno během 21-denního léčebného cyklu	Úprava dávky přípravku Teysuno pro další dávku / další cyklus
<b>Stupeň 1</b>		
Jakýkoliv výskyt	Udržujte léčbu na stejné úrovni dávky	Žádná
<b>Stupeň 2<sup>b,c</sup></b>		
Jakýkoliv výskyt	Přerušte léčbu až do stupně 0 nebo 1	Žádná
<b>Stupeň 3 nebo vyšší<sup>c</sup></b>		
První výskyt	Přerušte léčbu až do stupně 0 nebo 1	Proveďte redukci o 1 úroveň dávky z předchozí úrovně
Druhý výskyt	Přerušte léčbu až do stupně 0 nebo 1	Proveďte redukci o 1 úroveň dávky z předchozí úrovně
Třetí výskyt	Ukončete léčbu	Ukončete léčbu
<p>a V souladu s obecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) programu Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, verze 3.0.</p> <p>b Pro nauzeu anebo zvracení stupně 2 by měla být před přerušением podávání přípravku Teysuno optimalizována antiemetická terapie.</p> <p>c Dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře mohou pacienti pokračovat s léčbou bez snížení nebo přerušení z důvodu nežádoucích účinků (bez ohledu na stupeň), u nichž je považováno za nepravděpodobné, že by se z nich staly závažné nebo život ohrožující (například alopecie, změny pohlavní funkce a suchá kůže).</p>		

#### *Modifikace dávky z důvodu renální toxicity*

Před zahájením léčby v den 1 každého cyklu je třeba stanovit clearance kreatininu (CrCl).

Tabulka 6: Úprava dávky přípravku Teysuno a cisplatinu dle hodnot clearance kreatininu na začátku léčebného cyklu

Clearance kreatininu	Úprava dávky přípravku Teysuno na začátku léčebného cyklu	Úprava dávky cisplatinu na začátku léčebného cyklu
≥50 ml/min	Žádná úprava dávky	Žádná úprava dávky
30 až 49 ml/min	Zahajte léčbu se snížením o jednu úroveň dávky	Zahajte léčbu cisplatinou 50% snížením dávky z předchozího cyklu
<30 ml/min <sup>a</sup>	Přerušte léčbu do splnění kritéria pro obnovení léčby (≥30 ml/min) a pak zahajte léčbu s dávkou o jeden stupeň nižší	Zastavte léčbu cisplatinou do splnění kritéria pro obnovení léčby (≥30 ml/min) a pak zahajte léčbu 50% snížením dávky z předchozího cyklu

<sup>a</sup> Léčba pacientů s CrCl <30 ml/min není doporučena, pokud přínos léčby přípravkem Teysuno jednoznačně nepřevyšuje rizika. Viz „Úprava dávky pro zvláštní populace / Porucha funkce ledvin“, kde jsou uvedena doporučení.

## Modifikace dávky z důvodu hematologické toxicity

Tabulka 7: Hematologická toxicita, pro kterou má být přerušena léčba přípravkem Teysuno

Jednotky	Neutrofilly	Trombocyty	Hemoglobin	Modifikace dávky přípravku Teysuno
IU	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Přerušete léčbu do splnění kritéria pro obnovení léčby (viz tabulka 8) a pak zahajte léčbu s dávkou o jeden stupeň nižší

## Kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno

Tabulka 8: Minimální kritéria pro obnovení léčby přípravkem Teysuno po jeho přerušení kvůli toxicitě

Nehematologické	Hematologické
Výchozí úroveň nebo stupeň 1	Počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$
Vypočtená clearance kreatininu $\geq 30$ ml/mina	Neutrofilly $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobin $\geq 6,2$ mmol/l
CrCl musí být vypočtena na začátku každého cyklu před zahájením léčby přípravkem Teysuno v den 1.	
<sup>a</sup> Léčba pacientů s CrCl $<30$ ml/min není doporučena, pokud přínos léčby přípravkem Teysuno jednoznačně nepřevyšuje rizika. Viz „ <u>Úprava dávky pro zvláštní populace / Porucha funkce ledvin</u> “, kde jsou uvedena doporučení.	

## Úprava dávky pro zvláštní populace

### Porucha funkce ledvin

- Lehká porucha funkce ledvin (CrCl 51 až 80 ml/min)

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

- Středně těžká porucha funkce ledvin (CrCl 30 až 50 ml/min)

Doporučená standardní dávka pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin je 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně (vyjádřeno jako obsah tegafuru) (viz body 4.8 a 5.2).

- Těžká porucha funkce ledvin (CrCl pod 30 ml/min)

Ačkoli lze u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí při dávce 20 mg/m<sup>2</sup> očekávat přibližně stejnou denní expozici 5-FU ve srovnání s dávkou 30 mg/m<sup>2</sup> u pacientů s normálními renálními funkcemi (viz bod 5.2), nedoporučuje se podávání přípravku Teysuno z důvodu možné vyšší incidence nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém, pokud prospěch z léčby jednoznačně nepřeváží její rizika (viz body 4.4 a 4.8).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání přípravku Teysuno pacientům v terminálním stadiu onemocnění ledvin, kteří vyžadují dialýzu (viz bod 4.3).

### Starší lidé

U pacientů ve věku  $\geq 70$  let není v obou indikacích doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 4.8).

U starších, vulnerabilních pacientů, v případě metastazujícího kolorektálního karcinomu a v případech,

**kdy není možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem z důvodu syndromu ruka-noha nebo kardiotoxicity**, je doporučená dávka 20 mg/m<sup>2</sup> (vyjádřeno jako obsah tegafuru) dvakrát denně, ráno a večer, po dobu 14 po sobě jdoucích dnů s následnou 7denní přestávkou, v kombinaci se sníženou dávkou oxaliplatinu (100 mg/m<sup>2</sup> v 1. den třítydenního cyklu).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není v obou indikacích doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

#### *Etnická příslušnost*

U pacientů s asijským původem není v obou indikacích doporučena žádná úprava standardní dávky (viz bod 5.2).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Teysuno u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici. Proto se přípravek Teysuno nemá podávat dětem nebo dospívajícím do 18 let.

#### Způsob podání

Tobolky se podávají ústy minimálně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapíjejí vodou (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky (tegafur, gimeracil a oteracil) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza těžké a neočekávané reakce na léčbu fluoropyrimidinem.
- Známý úplný deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (viz bod 4.4).
- Těhotenství a kojení.
- Těžká suprese kostní dřeně (těžká leukopenie, neutropenie nebo trombocytopenie, viz bod 4.2, tabulka 7).
- Pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin vyžadující dialýzu.
- Současné podávání jiných fluoropyrimidinů s přípravkem Teysuno.
- Nedávná nebo souběžná léčba brivudinem (lékové interakce viz body 4.4 a 4.5).
- Kontraindikace pro cisplatinu, oxaliplatinu, irinotekan a bevacizumab viz příslušná SmPC .

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Toxicity limitující dávku zahrnují průjem a dehydrataci. Většina nežádoucích účinků je reverzibilních a je možné je zvládnout symptomatickou terapií, přerušením podávání a snížením dávky.

#### Suprese kostní dřeně

Suprese kostní dřeně související s léčbou zahrnující neutropenii, leukopenii, trombocytopenii, anemii a pancytopenii byla hlášena u pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Pacienti s nízkým počtem leukocytů mají být pozorně monitorováni s ohledem na infekci a riziko dalších

komplikací neutropenie a léčeni tak, jak je medicínsky indikováno (např. antibiotiky, granulocytární kolonie stimulujícím faktorem (G-CSF)). Pacienti s nízkým počtem trombocytů jsou vystaveni zvýšenému riziku krvácení a mají být pozorně monitorováni. Dávku je třeba upravit tak, jak je doporučeno v bodě 4.2.

### Reaktivace hepatitidy B

Podávání přípravku Teysuno u pacientů, kteří jsou nosiči viru hepatitidy B, u pacientů s negativitou antigenu HBc a s pozitivitou anti-HBc protilátek, případně u pacientů s negativitou antigenu HBs a pozitivitou anti-HBs protilátek, může vést k reaktivaci hepatitidy B.

Před zahájením léčby přípravkem Teysuno je třeba u pacientů provést vyšetření na infekci HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) a u pacientů, u nichž se zjistí pozitivita infekce HBV v průběhu léčby, je nutná konzultace s hepatologem se zkušeností s léčbou hepatitidy B. U nosičů HBV vyžadujících léčbu přípravkem Teysuno je třeba po celou dobu léčby pozorně sledovat, zda se nevyskytnou známky a příznaky aktivní infekce HBV. Dále se doporučuje následné sledování formou jaterních testů nebo testů virových markerů.

### Průjem

Pacienti s průjmem mají být pozorně monitorováni a mají dostat náhradu tekutin a elektrolytů, pokud u nich dojde ke vzniku dehydratace. Profylaktická léčba průjmu má být zahájena, jak je indikováno. Standardní léčbu proti průjmu (např. loperamid) a intravenózní tekutiny/elektrolyty je třeba podat časně, pokud dojde ke vzniku průjmu. Při vzniku průjmu stupně 2 nebo vyššího, pokud příznaky přetrvávají navzdory adekvátní léčbě, je třeba dávku vynechat nebo upravit.

### Dehydratace

Je třeba předcházet dehydrataci a jakékoliv související elektrolytové poruše nebo je korigovat při vzniku. Pacienti s anorexií, astenií, nauzeou, zvracením, průjmem, stomatitidou a gastrointestinální obstrukcí mají být monitorováni důkladně s ohledem na výskyt známek dehydratace. Dehydratace má být léčena agresivně rehydratací a dalšími odpovídajícími opatřeními. Pokud dojde k dehydrataci stupně 2 (nebo vyšší), léčba musí být okamžitě pozastavena a dehydratace korigována. Léčbu lze obnovit po korekci dehydratace a její příčiny, nebo jakmile budou adekvátně korigovány. V případě překotného nežádoucího účinku je třeba dle potřeby provést modifikaci dávky (viz bod 4.2).

### Renální toxicita

Léčba přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou může být spojena s přechodným poklesem glomerulární filtrace způsobené primárně prerenálními faktory (např. dehydratací, elektrolytovou nerovnováhou atd.). Nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyšší, jako je zvýšený kreatinin v krvi, snížená clearance kreatininu, toxická nefropatie a akutní renální selhání byly všechny hlášeny u pacientů, kteří dostávali přípravek Teysuno v kombinaci s cisplatinou (viz bod 4.8). Aby byly detekovány časné změny renální funkce během léčby, je třeba renální parametry důkladně monitorovat (např. sérový kreatinin, CrCl). Pokud je pozorována porucha glomerulární filtrace, dávka přípravku Teysuno anebo cisplatinu má být odpovídajícím způsobem upravena dle tabulky 6 a je třeba použít odpovídající podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Dehydratace a průjem mohou zvyšovat riziko renální toxicity cisplatinu. Hyperhydratace (forsírovaná diuréza) se má použít v souladu s SmPC cisplatinu, aby se snížilo riziko renální toxicity související s léčbou cisplatinou.

Gimeracil zvyšuje expozici fluoruracilu (5-FU) inhibicí DPD, což je primární enzym pro metabolismus 5-FU. Gimeracil je primárně odstraňován ledvinami (viz bod 5.2), takže u pacientů s renální insuficiencí je renální clearance gimeracilu snížena a expozice 5-FU je tím zvýšena. Toxicity související s léčbou mohou být zvýšené při zvyšování expozice 5-FU (viz bod 5.2).

### Těžká porucha funkce ledvin

Léčba přípravkem Teysuno se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin vzhledem k vyšší možné incidenci nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém a možnosti neočekávané vyšší expozice 5-FU v důsledku fluktuací funkce ledvin u těchto pacientů, pokud přínos jednoznačně nepřevyšuje rizika (viz bod 4.2, 4.8 a 5.2.).

### Oční toxicita

Nejčastější oční poruchy související s léčbou pacientů ze studií v Evropě a Spojených státech (EU/USA) léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou zahrnovaly poruchy slzení (8,8 %), včetně zvýšeného slzení, suchého oka a získané dakryostenózy (viz bod 4.8).

Většina očních reakcí odezní nebo se zlepší při zastavení podávání léčivého přípravku a při správné léčbě (aplikace umělých slz, antibiotických očních kapek, implantace skleněných nebo silikonových trubiček do puncta lacrimalia nebo kanalikulů anebo použitím brýlí namísto kontaktních čoček). Je třeba se snažit zajistit časnou detekci očních reakcí včetně časně konzultace oftalmologa v případě jakýchkoliv trvajících příznaků nebo potíží horšících zrak, jako je slzení nebo příznaky vycházející z rohovky.

Viz SmPC pro cisplatinu, kde jsou uvedeny oční poruchy pozorované při léčbě cisplatinou.

### Antikoagulancia kumarinového typu

Pacienti užívající antikoagulancia kumarinového typu, musí mít antikoagulační odpověď důkladně monitorovanou (International Normalized Ratio pro protrombinový čas (INR) nebo protrombinový čas (PT)) a dávka antikoagulancia má být odpovídajícím způsobem upravena (viz bod 4.5). U pacientů léčených přípravkem Teysuno v klinických studiích bylo použití kumarinových antikoagulancií spojeno se zvýšením INR a gastrointestinálním krvácením, tendencí ke krvácení, hematurií a anémií.

### Brivudin

Brivudin nesmí být podáván současně s přípravkem Teysuno. Po této lékové interakci s kapecitabinem byly hlášeny fatální případy. Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby přípravkem Teysuno musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce přípravku Teysuno (viz body 4.3 a 4.5).

V případě náhodného podání brivudinu pacientům, kteří jsou léčeni přípravkem Teysuno, mají být provedena účinná opatření ke snížení toxicity přípravku Teysuno. Doporučuje se okamžitá hospitalizace. Je třeba zahájit veškerá opatření k zabránění systémovým infekcím a dehydrataci.

### Induktory DPD

Pokud by byl induktor DPD souběžně podán s přípravkem Teysuno, expozice 5-FU by nemusela dosáhnout účinnou hladinu. Nicméně, vzhledem k tomu, že nejsou známy žádné induktory DPD, interakce mezi induktorem DPD a přípravkem Teysuno není možné hodnotit.

### **Deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD):**

Aktivita DPD je limitující pro rychlost při katabolismu fluoruracilu (viz bod 5.2). Pacienti s deficitem DPD jsou proto vystaveni vyššímu riziku toxicity související s fluorpyrimidiny, včetně např. stomatitidy, průjmu, zánětu sliznic, neutropenie a neurotoxicity.

K rozvoji toxicity související s deficitem DPD zpravidla dochází během prvního léčebného cyklu nebo po zvýšení dávky.

### Úplný deficit DPD

Úplný deficit DPD je vzácný (0,01–0,5 % bělochů). Pacienti s úplným deficitem DPD jsou vystaveni vysokému riziku život ohrožující nebo fatální toxicity a nesmí být přípravkem Teysuno léčeni (viz bod 4.3).

### Částečný deficit DPD

Částečný deficit DPD postihuje odhadem 3–9 % bělošské populace. Pacienti s částečným deficitem DPD jsou vystaveni riziku těžké a potenciálně život ohrožující toxicity. K omezení této toxicity je třeba zvážit nižší počáteční dávku. Deficit DPD je třeba považovat za parameter, který je nutné brát v úvahu spolu s dalšími rutinními opatřeními při snižování dávky. Nižší počáteční dávka může mít vliv na účinnost léčby. Nedojde-li k výskytu závažné toxicity, lze za podmínky pečlivého sledování pacienta následně dávky zvýšit.

### Testování ke stanovení deficitu DPD

Před zahájením léčby přípravkem Teysuno se doporučuje provést vyšetření fenotypu a/nebo genotypu, ačkoliv optimální metodika vyšetření před léčbou není jednoznačně určena. Je třeba zohlednit příslušná klinická doporučení.

Pokud vyšetření nebylo provedeno dříve, doporučuje se testování u pacientů, u nichž se zvažuje přechod na přípravek Teysuno z jiného fluorpyrimidinu z důvodu syndromu ruka-noha nebo kardiovaskulární toxicity, aby se zjistilo, zda fenotyp a/nebo genotyp DPD mohl hrát roli při vzniku toxicity u jiného fluorpyrimidinu.

### Genotypová charakterizace deficitu DPD

Testováním vzácných mutací genu DPYD před léčbou lze identifikovat pacienty s deficitem DPD.

Úplná absence nebo částečné snížení enzymatické aktivity DPD mohou vyvolat čtyři varianty DPYD c.1905+1G>A (označovaná také jako DPYD\*2A), c.1679T>G (DPYD\*13), c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3. S vyšším rizikem závažné nebo život ohrožující toxicity mohou souviset i další vzácné varianty.

Některé homozygotní a složené heterozygotní mutace v místě genu DPYD (např. kombinace uvedených čtyř variant s alespoň jednou alelou c.1905+1G>A nebo c.1679T>G) prokazatelně způsobují úplnou nebo téměř úplnou absenci enzymatické aktivity DPD.

Pacienti s některými heterozygotními variantami DPYD (včetně variant c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) mají vyšší riziko závažné toxicity při léčbě fluorpyrimidiny. Četnost výskytu heterozygotního genotypu c.1905+1G>A v genu DPYD u pacientů bělošské rasy je kolem 1 %, u c.2846A>T 1,1 %, u c.1236G>A/HapB3 2,6 – 6,3 % a u c.1679T>G 0,07 – 0,1 %.

Údaje o četnosti výskytu uvedených čtyř variant DPYD u jiných populací, než je bělošská, jsou omezené. V současnosti se má za to, že se uvedené čtyři varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) prakticky nevyskytují v populacích afrického (afroamerického) nebo asijského původu.

### Fenotypová charakterizace deficitu DPD

K fenotypové charakterizaci deficitu DPD se doporučuje měření hladin endogenního substrátu DPD uracilu (U) v krevní plazmě před léčbou.

Zvýšené koncentrace uracilu před léčbou jsou spojeny se zvýšeným rizikem toxicity. Ačkoli hraniční hodnoty uracilu pro určení úplného a částečného deficitu DPD nejsou jednoznačně stanoveny, hladiny uracilu v krvi  $\geq 16$  ng/ml a  $< 150$  ng/ml je třeba považovat za ukazatel částečného deficitu DPD spojeného se zvýšeným rizikem toxicity při léčbě fluorpyrimidiny. Hladinu uracilu v krvi  $\geq 150$  ng/ml je třeba považovat za ukazatel úplného deficitu DPD spojeného s rizikem život ohrožující nebo fatální toxicity při léčbě fluorpyrimidiny.

### Mikrosatelitní nestabilita (MSI)

Přípravek Teysuno nebyl studován u pacientů s karcinomem žaludku s MSI. Souvislost mezi citlivostí

na 5-FU a MSI u pacientů s karcinomem žaludku není jasná a souvislost mezi přípravkem Teysuno a MSI u karcinomu žaludku není známá.

#### Glukózo/galaktózová intolerance/malabsorbce

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### Jiné perorální fluorpyrimidiny

Nejsou k dispozici žádné klinické studie, které by srovnávaly přípravek Teysuno s jinými perorálními 5-FU sloučeninami. Proto nemůže být přípravek Teysuno používán jako náhrada za jiné perorální přípravky 5-FU.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U dospělých nebo pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné interakční studie.

#### Brivudin

Byly popsány klinicky významné interakce mezi brivudinem a fluorpyrimidiny (např. capecitabin, 5-fluoruracil, tegafur), vznikající v důsledku inhibice dihydropyrimidindehydrogenázy brivudinem. Tato interakce, vedoucí ke zvýšení fluorpyrimidinové toxicity, je potenciálně fatální. Z tohoto důvodu nesmí být brivudin podáván současně s přípravkem Teysuno (viz body 4.3 a 4.4). Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby přípravkem Teysuno musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce přípravku Teysuno.

#### Jiné fluorpyrimidiny

Současné podání jiných fluorpyrimidinů jako je capecitabin, 5-FU, tegafur nebo flucytosin může vést k aditivní toxicitě a je kontraindikováno. Doporučuje se minimální doba 7 dnů (washout period) mezi podáním přípravku Teysuno a jinými fluorpyrimidiny. Doba popsaná v SmPC jiných fluorpyrimidinových léčivých přípravků se má dodržet, pokud je přípravek Teysuno podáván po jiných fluorpyrimidinových léčivých přípravcích.

#### Inhibitory CYP2A6

Vzhledem k tomu, že je CYP2A6 hlavní enzym zodpovědný za konverzi tegafuru na 5-FU, mělo by se předcházet současnému podávání známého inhibitoru CYP2A6 a přípravku Teysuno, protože by mohlo dojít k poklesu účinnosti přípravku Teysuno (viz bod 5.2).

#### Folinát / kyselina listová

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití kyseliny listové s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nicméně metabolity folinátu / kyseliny listové budou vytvářet ternární strukturu s thymidylátsyntázou a fluordeoxyuridinmonofosfátem (FdUMP) potenciálně zvyšující cytotoxicitu 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože kyselina folinová zvyšuje aktivitu 5-FU.

#### Nitroimidazoly, včetně metronidazolu a misonidazolu

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití nitromidazolů s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Nitromidazoly však mohou snižovat clearance 5-FU a tím zvyšovat plazmatické hladiny 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání mohou zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

#### Methotrexát

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití methotrexátu s přípravkem Teysuno v



kombinaci s cisplatinou. Nicméně polyglutamátový methotrexát inhibuje thymidylátsyntázu a dihydrofolátreduktázu potenciálně zvyšující cytotoxicitu 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání může zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

#### Klozapin

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití klozapinu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. V důsledku možných aditivních farmakodynamických účinků (myelotoxicity) je však třeba opatrnosti, protože současné podávání může zvyšovat riziko a závažnost hematologické toxicity přípravku Teysuno.

#### Cimetidin

Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném použití cimetidinu s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Souběžné podávání však může snížit clearance a tím zvýšit plazmatické hladiny 5-FU. Je třeba opatrnosti, protože při současném podávání může zvyšovat toxicitu přípravku Teysuno.

#### Antikoagulancia kumarinového typu

Účinnost antikoagulancia kumarinového typu byla přípravkem Teysuno zvýšená. Při současném podávání přípravku Teysuno a léčby kumarinovými antikoagulancii je třeba opatrnosti, protože může docházet ke zvýšení rizika krvácení (viz bod 4.4).

#### Fenytoin

Fluorpyrimidiny mohou zvyšovat plazmatické koncentrace fenytoinu, pokud se podávají současně s fenytoinem a následně toxicitu fenytoinu. Časté sledování hladiny fenytoinu v krvi nebo plazmě se doporučuje, pokud je přípravek Teysuno a fenytoin podáván současně. Pokud je to indikováno, měla by se dávka fenytoinu upravit dle SmPC pro fenytoin. Pokud dojde ke vzniku toxicity fenytoinu, je třeba použít odpovídající opatření.

#### Jiné

Na základě neklinických údajů může allopurinol snížit protinádorovou účinnost v důsledku suprese fosforylace 5-FU. Proto je třeba se vyhnout současnému podání s přípravkem Teysuno.

#### Potraviny

Podávání přípravku Teysuno s potravou snížilo expozici oteracilu a gimeracilu s výraznějším účinkem pro oteracil než pro gimeracil (viz bod 5.2). Měl by se podávat ústy ústy nejméně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapít vodou (viz bod 4.2).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku se doporučuje vyvarovat se těhotenství v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem.

Antikoncepční opatření musí být u mužů používána během léčby a až 3 měsíce po ukončení léčby přípravkem Teysuno.

Antikoncepční opatření musí být u žen používána během léčby a až 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Teysuno.

## Těhotenství

Přípravek Teysuno je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Byly hlášeny některé případy abnormalit plodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Podobně jako u jiných fluorpyrimidinů způsobilo u zvířat podávání přípravku Teysuno letalitu u embryí a teratogenitu (viz bod 5.2). Pokud pacientka při podávání přípravku Teysuno otěhotní, má by se léčba přerušit a pacientce vysvětlit potenciální riziko pro plod. Je třeba zvážit genetické poradenství.

## Kojení

Přípravek Teysuno je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3). Není známo, zda je přípravek Teysuno nebo jeho metabolity vylučován do mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje u zvířat ukázaly vylučování přípravku Teysuno nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence a kojence nelze vyloučit. Při léčbě přípravkem Teysuno je třeba ukončit kojení.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou na plodnost u člověka. Neklinické studie ukázaly, že přípravek Teysuno neovlivnil pravděpodobně plodnost u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

Viz SmPC pro cisplatinu, kde jsou uvedeny účinky cisplatinu na plodnost, těhotenství a kojení.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek má středně závažný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože únava, závratě, rozmazané vidění a nevolnost jsou časté nežádoucí účinky přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou je založen primárně na údajích z klinické studie u 593 pacientů s pokročilým karcinomem žaludku léčených tímto režimem. Kromě toho existují postmarketingové zkušenosti u více než 866000 asijských (zejména japonských) pacientů.

U 593 pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou byly nejčastější závažné nežádoucí účinky (stupeň 3 nebo vyšší s frekvencí alespoň 10 %) neutropenie, anémie a únava.

### Tabulkový seznam nežádoucích reakcí

K hodnocení frekvence nežádoucích účinků se používá následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a neznámé (nelze odhadnout z dostupných údajů). Frekvence velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky pochází od 593 pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou v klinických studiích. Frekvence medicínsky relevantních vzácných a velmi vzácných nežádoucích účinků jsou odhadnuty z postmarketingových sledování 866000 pacientů v Asii (většinou Japonců) léčených terapií založené na přípravku Teysuno. Každý termín je uveden pouze v nejčastější kategorii a v každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 9: Nežádoucí účinky seřazené podle klesající závažnosti v každé skupině frekvencí

Třídy orgánových systémů <sup>a</sup>	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné / velmi vzácné
Infekce a infestace			Neutropenická sepe, septický šok, sepe, infekce, pneumonie, bakteriémie, infekce dýchacích cest, infekce horních cest dýchacích, akutní pyelonefritis, infekce močových cest, faryngitis, nasofaryngitis, rhinitis, zubní infekce, kandidóza, orální herpes, paronychium, furunkl	Reaktivace hepatitidy B
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Krvácení z karcinomu, nádorová bolest	
Krevní a lymfatické poruchy	Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie	Febrilní neutropenie, lymfopenie,	Pancytopenie, prodloužený protrombinový čas, zvýšení INR (International normalised ratio), hypoprotrombinemie, zkrácený protrombinový čas, granulocytóza, leukocytóza, eozinofilie, lymfocytóza, snížení počtu monocytů, zvýšení počtu monocytů, trombocytémie	Diseminovaná intravaskulární koagulopatie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Krvácení do nadledvin	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Dehydratace, hypokalemie, hyponatremie, hypokalcemie, hypomagnezemie, hypoalbuminemie, hyperkalemie	Hyperglykemie, zvýšení krevní alkalické fosfatázy, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi, hypofosfatemie, hypermagnezemie, dna, hypoproteinemie, hyperglobulinemie, hyperlipidemie, snížený perorální příjem.	
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Stav zmatenosti, neklid, porucha osobnosti, halucinace, deprese, úzkost, snížení libida, sexuální inhibice	
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie	Závrať, bolest hlavy, poruchy chuti	Cévní mozková příhoda, mozečkový infarkt, cerebrovaskulární porucha, křeče, ischemická mrtvice, synkopa, hemiparéza, afázie, ataxie, metabolická encefalopatie, ztráta vědomí, neuritida akustiku, porucha paměti, porucha rovnováhy, somnolence, třes, ageusie, parosmie, pocit pálení, mravenčení	Leukoencefalopatie, anosmie
Poruchy oka		Porucha zraku, porucha slzení, konjunktivitida, oční porucha, porucha rohovky <sup>b</sup>	Oční alergie, ptóza víčka, erytém očního víčka	
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu, hluchota	Závrať, kongesce uší, potíže s ušima	
Srdeční poruchy			Srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, perikardiální výpotek, fibrilace síní, angina pectoris, fibrilace srdce, tachykardie, palpitace	
Cévní poruchy		Hypotenze, hluboká žilní trombóza, hypertenze	Trombóza ilické tepny, hypovolemický šok, trombóza tepen končetin, trombóza, návaly horka, pánevní žilní trombóza, tromboflebitis, flebitis, povrchová flebitis, ortostatická hypotenze, hematoma, hyperémie, návaly horka	

<b>Třídy orgánových systémů<sup>a</sup></b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné / velmi vzácné</b>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost, epistaxe, škytavka, kašel	Plicní embolie, krvácení do dýchacího traktu, námahová dušnost, faryngolaryngeální bolesti, rhinorea, faryngeální erytém, alergická rinitida, dysfonie, produktivní kašel, nosní kongesce	Intersticiální plicní choroba
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa	Gastrointestinální krvácení, stomatitis, gastrointestinální zánět, flatulence, bolest břicha, dysfagie, břišní potíže, dyspepsie, sucho v ústech	Gastrointestinální perforace, esofagitis, gastrointestinální infekce, ileus, gastrointestinální obstrukce, ascites, otok rtu, esofageální spasmus, žaludeční vřed, gastroesofageální reflux, refluxní gastritis, retroperitoneální fibróza, gastrointestinální porucha, krvácení z anu, hemoroidy, hypersekrece slin, cheilitida, aerofagie, krkání, glosodynie, bolesti v ústech, lámavost sklovin	Akutní pankreatitis, terminální ileitida
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinemie, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy	Abnormalita jaterních testů, zvýšení gamaglutamyltransferázy,	Akutní jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Syndrom palmárně – plantární erythrodysestezie, vyrážka, kožní hyperpigmentace, suchá kůže, pruritus, alopecie	Exfoliativní vyrážka, olupování kůže, nekrotytický migrující erytém, krvavé blistry, alergická dermatitida, kožní reakce, akneiformní dermatitida, erytém, zvýšená tendence ke vzniku modřin, purpura, hyperhidróza, noční pocení, atrofie nehtu, porucha pigmentace, změna barvy kůže, hypertrichóza	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosenzitivní reakce, poruchy nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Muskuloskeletální bolesti	Svalové spasmy, artralgie, bolesti v končetině, bolesti zad, bolesti krku, bolesti kostí, otok kloubů, potíže s končetinami, napětí svalů, svalová slabost	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Renální selhání, zvýšení krevního kreatininu, snížení glomerulární filtrace, zvýšení krevní močoviny	Toxická nefropatie, oligurie, hematurie, porucha ledvin, polakisurie, zvýšení krevního kreatininu, snížení krevního kreatininu	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektální dysfunkce, citlivost prsů, bolest bradavek	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava, astenie	Zánět sliznice, pyrexie, snížení hmotnosti, periferní otok, třesavka	Multiorgánové selhání, pokles výkonnostního stavu, bolesti, otok, bolesti na hrudi, potíže s hrudníkem, generalizovaný otok, otok tváře, lokální otok, lokalizovaný otok, zvýšení hmotnosti, časný pocit nasycení, pocit chladu, reakce v místě injekce, slabost	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Zhmoždění, chyba v medikaci	

<sup>a</sup> Nežádoucí účinky v třídě orgánových systémů Vyšetření byly přiděleny ke klinicky odpovídajícím třídám souvisejícím s jejich cílovým orgánem.  
Různé MeDRA preferované termíny, které byly považovány za klinicky podobné, byly uskupeny do jediného termínu.

<sup>b</sup> včetně poškození epitelu rohovky, eroze rohovky, léze rohovky, zákalu rohovky, perforace rohovky, keratitidy, tečkové keratitidy, ulcerativní keratitidy, deficiencie limbálních kmenových buněk, zhoršení zrakové ostrosti, zhoršení zraku, rozmazaného vidění.

### Další klinické studie s přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou

I když studie přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou, které byly provedeny v Japonsku, využívaly dávky a dávkovací plány, které se lišily od tohoto režimu, bezpečnostní profil z těchto studií byl podobný a nejčastější toxicity byly hematologická, gastrointestinální, únava a anorexie.

### Zkušenosti z postmarketingového sledování u pacientů s karcinomem žaludku

Bezpečnostní profil přípravku Teysuno v bezpečnostních postmarketingových sledovacích studiích v Japonsku u 4177 pacientů léčených přípravkem Teysuno pro karcinom žaludku byl obecně podobný tomu, který byl pozorován u tohoto režimu a v japonských registračních studiích (tzn. hlavní toxicity zahrnovaly leukocytopenii, anorexii a nauzeu/zvracení).

### Bezpečnost přípravku Teysuno u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž není možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem z důvodu syndromu ruka-noha nebo kardiovaskulární toxicity

V podskupině 53 pacientů s mCRC v rámci kohortové studie 200 pacientů s různými solidními nádory mohla většina těchto pacientů s mCRC (92 %), u kterých se během chemoterapie založené na kapecitabinu nebo 5-FU objevila kardiotoxicita, bezpečně přejít na S-1 a pokračovat v léčbě, přičemž recidiva kardiotoxicity (stupeň 1) byla pozorována u 8 %. Další nežádoucí účinky během léčby přípravkem S-1 v této podskupině zahrnovaly hematologickou toxicitu stupně 3-4 u 8 % a nehematologické nežádoucí účinky stupně 2-4 u 36 % (neuropatie 15 %, infekce 7 %, tromboembolická příhoda 6 %, průjem 4 %, nauzea 2 %, syndrom ruka-noha 2 %).

V retrospektivní kohortové studii 47 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem z nizozemského registru kolorektálního karcinomu (PLCRC), kteří přešli na S-1 z důvodu kapecitabinem vyvolaného syndromu ruka-noha (n=36) nebo kardiotoxicity (n=10), se závažnost HFS během léčby S-1 snížila nebo zcela ustoupila a u žádného z 10 pacientů, kteří přešli na S-1 z důvodu kardiálních nežádoucích účinků, nebyl zaznamenán případ recidivy kardiální toxicity.

### Popis vybraných nežádoucích reakcí

#### Oční toxicita

Termíny pro oční toxicitu související s léčbou byly kombinovány následujícím způsobem. Jediným nežádoucím účinkem stupně 3 nebo vyšším byla snížená zraková ostrost.

- Poruchy zraku zahrnují nežádoucí účinky jako je rozmazané vidění, diplopie, fotopsie, snížená zraková ostrost a slepota.
- Poruchy slzení zahrnují nežádoucí účinky jako je zvýšené slzení, suchost oka a získaná dakryostenóza.
- Oční poruchy zahrnují nežádoucí účinky, jako je svědění očí, oční hyperemie, podráždění očí, oční poruchy a pocit cizího tělesa v oku.

#### Neuropatie

Centrální a periferní neuropatie byla hlášena u pacientů léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou. Termín periferní neuropatie zahrnuje následující hlášené nežádoucí účinky: periferní senzorycká neuropatie, parestézie, hypestézie, periferní neuropatie, polyneuropatie, neurotoxicita a dysestézie.

#### Zvláštní populace

##### Starší pacienti (viz bod 4.2)

Porovnání bezpečnosti u 71 pacienta ve věku  $\geq 70$  let (starší) a u 450 pacientů  $<70$  let léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou ve studii FLAGS ukazují, že incidence všech nežádoucích reakcí stupně 3 nebo vyšších (62% vs 52%), všech závažných nežádoucích reakcí (30% vs 19%) a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí přípravku a počtu

předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí u přípravku Teysuno i cisplatina (21% vs 12%) se zdály být vyšší u pacientů ve věku  $\geq 70$  let. Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že expozice 5-FU měla tendenci se zvyšovat s věkem, ale rozsah byl v rámci rozmezí individuální variability. Tyto věkově podmíněné změny souvisely se změnami renální funkce měřené pomocí clearance kreatininu (viz bod 5.2).

### Pohlaví

Ve studii FLAGS se nevyskytly žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti mezi muži (N=382) a ženami (N=139).

### Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2, 4.3, 4.4 a 5.2)

Srovnání 218 pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin na začátku (CrCl 51 až 80 ml/min) s 297 pacienty s normální funkcí ledvin na začátku (CrCl >80 ml/min) léčených přípravkem Teysuno v kombinaci s cisplatinou ve studii FLAGS ukázaly, že nebyly žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti mezi pacienty s mírnou poruchou ledvin a pacientů s normální renální funkcí.

Ve studii provedené u pacientů s poruchou funkce ledvin byly nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými ve všech cyklech u všech kohort průměrně (57,6 %), nauzea (42,4 %), zvracení (36,4 %), únava (33,3 %) a anémie (24,2 %). V této studii bylo 7 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin léčeno dávkou 20 mg/m<sup>2</sup> přípravku Teysuno dvakrát denně, zatímco 7 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin dostávalo přípravek Teysuno v dávce 20 mg/m<sup>2</sup> jednou denně. V cyklu 1 nebyly u pacientů se střední nebo těžkou poruchou funkce ledvin pozorovány žádné toxicity omezující dávku. Incidence nežádoucích účinků na krevní a lymfatický systém pozorovaná u všech cyklů se střední až těžkou poruchou funkce ledvin byla 28,6 %, resp. 44,4 %. Dávka pro jednoho pacienta v kohortě těžkého poškození byla snížena na 13,2 mg/m<sup>2</sup> jednou denně na začátku cyklu 12 v důsledku nežádoucího účinku (průměrně stupně 2) v cyklu 11.

### Pediatriká populace

Se samotným přípravkem Teysuno nebo v kombinaci s cisplatinou nebyly u pediatrických pacientů provedeny žádné studie.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

Nejvyšší jednotlivá užitá dávka přípravku Teysuno byla 1400 mg. U tohoto pacienta se vyvinula leukopenie (stupeň 3). Manifestace hlášeného akutního předávkování zahrnují nevolnost, zvracení, průjem, mucositidu, gastrointestinální podráždění, krvácení, útlum kostní dřeně a respirační selhání. Lékařská péče předávkování by měla zahrnovat obvyklou léčebnou a podpůrnou lékařskou intervenci zaměřenou na korekci přítomné klinické manifestace a prevence jejich možných komplikací.

V případě předávkování není k dispozici žádné známé antidotum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

## Mechanismus účinku

Teysuno je perorální fluorpyrimidinový protinádorový léčivý přípravek. Jde o fixní kombinaci tří účinných látek - tegafuru, který je po absorpci konvertován na protinádorovou látku 5-FU; gimeracilu, inhibitoru dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD), určeného k prevenci degradace 5-FU v těle a oteracilu, inhibitoru orotátfosforibosyltransferázy (OPRT), který snižuje účinnost 5-FU v normální gastrointestinální sliznici. Kombinace tegafuru, gimeracilu a oteracilu v molárním poměru 1:0,4:1 byla stanovena jako optimální k udržení expozice 5-FU a tím protinádorové aktivity za současného snížení toxicity související se samotným 5-FU.

Tegafur je prodrug 5-FU s dobrou perorální biologickou dostupností. Po perorálním podání je tegafur postupně konvertován na 5-FU *in vivo*, zejména působením enzymu CYP2A6 v játrech. 5-FU je metabolizován jaterním enzymem DPD. 5-FU je aktivován v buňkách působením fosforylace na jeho účinný metabolit, 5-fluor-deoxyuridin-monofosfát (FdUMP). FdUMP a redukovaný folát se váží na thymidylát syntázu vedoucí ke vzniku trojitého komplexu, který inhibuje syntézu DNA. Kromě toho je 5-fluoruridin-trifosfát (FUTP) inkorporován do RNA s následným narušením funkcí RNA.

Gimeracil inhibuje metabolismus 5-FU reverzibilní a selektivní inhibicí DPD, primárního metabolického enzymu pro 5-FU tak, aby byly při podání nižší dávky tegafuru dosaženy vyšší plazmatické koncentrace 5-FU.

Po perorálním podání byl oteracil distribuován ve vysokých koncentracích do tkání normálního gastrointestinálního traktu, a přitom ve studiích na zvířatech byly nalezeny jeho významně nižší koncentrace v krvi a nádorové tkáni.

## Farmakodynamické účinky

Ve studii zvyšující se dávky srovnávající toleranci 5-FU u přípravku Teysuno a tegafur + gimeracil (žádný oteracil) nemohlo být dosaženo dávky 25 mg/m<sup>2</sup> při absenci oteracilu kvůli výskytu dávku limitujících toxicit (průměr stupně 3 u 2 pacientů a kardiopulmonální zástava u 1 pacienta) v rameni tegafur + gimeracil. Farmakokinetický profil 5-FU byl podobný v případě přítomnosti a absence oteracilu.

Průměrná hodnota maximální plazmatické koncentrace 5-FU ( $C_{max}$ ) a plocha pod křivkou koncentrace-času (AUC) byly asi 3-krát vyšší po podání přípravku Teysuno než po podání samotného tegafuru (800 mg) a jsou přisuzovány inhibicí DPD působením gimeracilu. Maximální plazmatická koncentrace uracilu byla pozorována za 4 hodiny s návratem k výchozím hodnotám během asi 48 hodin po podání dávky, což ukazuje na reverzibilitu inhibice DPD gimeracilem.

Studie účinku přípravku Teysuno na srdeční repolarizaci provedené u pacientů s pokročilou rakovinou splňují definici pro negativní studii podle pokynů mezinárodní konference pro harmonizaci (ICH). Žádný konzistentní vztah nebyl pozorován mezi absolutními hodnotami intervalu QTcF nebo změnou od výchozích hodnot a maximální plazmatickou koncentrací komponent Teysuno.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Studie fáze I stanovila aktuální režim hodnocením kohort přípravku Teysuno a cisplatiny 30 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> (pozorované dávky limitující toxicity [DLT] zahrnovaly únavu, průjem a dehydrataci); 25 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> a 25 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup>. Navzdory nedostatku DLT v poslední kohortě nebyla hodnocena dávka cisplatiny nad 75 mg/m<sup>2</sup>.

Ve fázi III studie FLAGS nebyl pozorován žádný zjevný vztah mezi AUC 5-FU (rameno Teysuno/cisplatina) a koncentrací 5-FU (rameno 5-FU/cisplatina) během cyklu 1, a výsledky účinnosti na celkové přežití (OS) nebo interval bez progresu (PFS).

Fáze I studie byla provedena za účelem zhodnocení farmakokinetiky komponent přípravku Teysuno a jejich metabolitů u pacientů s rakovinou s poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. V této studii byla měřena protinádorová aktivita dle nejlepší celkové nádorové

odpovědi. Většina (70,4 %) pacientů měla stabilizaci onemocnění jako nejlepší odpověď (na základě hodnocení zkoušejícím s použitím kritérií RECIST) a 29,6 % pacientů mělo progresi onemocnění jako jejich nejlepší celkovou odpověď. V prvním cyklu léčby nebyla pozorována žádná toxicita omezující dávku.

#### Pokročilý karcinom žaludku:

Údaje z multicentrické multinárodní (mimo Asii) randomizované kontrolované nezaslepené klinické studie fáze III (studie FLAGS) podporují použití přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou k léčbě pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. V této studii bylo 521 pacientů randomizováno k léčbě přípravkem (25 mg/m<sup>2</sup> perorálně dvakrát denně po dobu 21 dnů následované 7denním obdobím bez léčby) a cisplatinou (75 mg/m<sup>2</sup> intravenózní infúze jednou za 4 týdny) a 508 pacientů bylo randomizováno k léčbě 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 hodin jako kontinuální intravenózní infúze ve dnech 1 až 5 opakovaných každé 4 týdny) a cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> jako intravenózní infúze v den 1 opakovaná každé 4 týdny). Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Demografické a výchozí parametry pacientů ve studii FLAGS

	<b>Teysuno + cisplatinu 75 mg/m<sup>2</sup> (n=521)</b>	<b>5-FU + cisplatinu 100 mg/m<sup>2</sup> (n=508)</b>
Pohlaví, n (%) Muž Žena	382 (73) 139 (27)	347 (68) 161 (32)
Věk, roky Medián (rozmezí) ≥65, n (%)	59 (18- 83) 160 (31)	60 (20- 85) 164 (32)
Rasa, n (%) Běloch Černocho nebo Afroameričan Asiat Americký indián nebo původní obyvatel Aljašky. Jiné	447 (86) 5 (1,0) 4 (0,8) 4 (0,8) 61 (12)	438 (86) 7 (1,4) 4 (0,8) 6 (1,2) 53 (10)
Výkonnostní stav ECOG, n (%) 0 1	226 (43) 295 (57)	200 (39) 308 (61)
Lokalizace primární léze, n (%) Žaludek Gastroesofageální spojení Obě	438 (84) 82 (16) 1 (0,2)	417 (82) 88 (17) 3 (0,6)
Metastatické onemocnění, n (%) ≥2 metastatická místa	497 (95) 340 (65)	488 (96) 327 (64)

V primárním cílovém parametru účinnosti celkového přežití nebyl přípravek Teysuno v kombinaci s cisplatinou inferiorní proti 5-FU v kombinaci s cisplatinou (viz tabulka 11). V době primární analýzy byla střední doba sledování celkového přežití v sestavě plné analýzy 18,3 měsíců.

Tabulka 11: Celkové přežití a přežití bez progresu u studie FLAGS

Cílový parametr Populace	Teysuno + Cisplatinu		5-FU + Cisplatinu		Poměr rizika [95% CI]
	n	Medián [95% CI], měsíců	n	Medián [95% CI], měsíců	
Celkové přežití					
S cílem vyléčit	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Sestava plné analýzy	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Přežití bez progresu					
Sestava plné analýzy	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

CI = interval spolehlivosti; Sestava plné analýzy = všichni randomizovaní léčeni pacienti analyzovaní dle rozdělení



(primární populace k analýze)

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Teysuno ve všech podskupinách pediatrické populace v indikaci adenokarcinom žaludku (viz bod 4.2, kde jsou uvedeny informace o použití u dětí).

Metastazující kolorektální karcinom po přechodu na přípravek Teysuno v případech, kdy nebylo možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem z důvodu hand-foot syndromu nebo kardiovaskulární toxicity.

V rámci evropské kohortové studie 200 pacientů, kteří byli z důvodu kardiotoxicity převedeni z léčby založené na 5-FU nebo kapecitabinu na pokračování léčby přípravkem Teysuno, existuje podskupina pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (n=53). V této podskupině mCRC byla většina pacientů (92 %) schopna bezpečně přejít na přípravek Teysuno a pokračovat v léčbě bez ohledu na léčebné kombinace, přičemž rekurentní kardiotoxicita byla zaznamenána u 8 % (všechny stupně 1). Při tomto přechodu bylo 100 % pacientů schopno dokončit plánovanou chemoterapii. Kromě toho byl u pacientů s CRC s metastazujícím onemocněním medián celkového přežití 26 měsíců (95% CI 22-31), přičemž pětileté přežití činilo 12 %.

V retrospektivní kohortové studii 47 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem z nizozemského registru kolorektálního karcinomu (PLCRC), kteří přešli na S-1 z důvodu kapecitabinem vyvolaného syndromu ruka-noha (n=36) nebo kardiotoxicity (n=10), byl medián doby od zahájení léčby kapecitabinem do první dokumentované progresse onemocnění po zahájení léčby S-1 414 dní (95% interval spolehlivosti 332-568 dní).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika po jednorázovém podání a opakovaném podávání přípravku Teysuno v kombinaci s cisplatinou byla hodnocena ve třech studiích. Osmnáct dalších farmakokinetických studií bylo provedeno pomocí relevantního režimu jako monoterapie. Všechny studie byly provedeny u pacientů s rakovinou.

### Absorpce

Po jednorázovém podání přípravku Teysuno 50 mg (vyjádřeno obsahem tegafuru) u člověka (asi 30 mg/m<sup>2</sup> na základě tělesného povrchu 1,56 až 2,10 m<sup>2</sup> pro typického pacienta; N=14) byl medián T<sub>max</sub> pro komponenty přípravku Teysuno tegafur, gimeracil a oteracil 0,5, 1,0 a 2,0 hodin a průměr ± standardní odchylka (SD) AUC<sub>0-inf</sub> a C<sub>max</sub> byly 14595 ± 4340 ng.h/ml a 1762 ± 279 ng/ml pro tegafur, 1884 ± 640 ng.h/ml a 452 ± 102 ng/ml pro gimeracil, 556 ± 281 ng.h/ml a 112 ± 52 ng/ml pro oteracil. Medián T<sub>max</sub> pro 5-FU byl 2,0 hodin a průměrná AUC<sub>0-inf</sub> a C<sub>max</sub> byla 842 ± 252 ng.h/ml a 174 ± 58 ng/ml. Hladiny tegafuru, gimeracilu, oteracilu a 5-FU byly kvantifikovatelné 10 hodin po dávce. Po podání dávek 30 mg/m<sup>2</sup> byl dosažen ustálený stav pro tegafur, gimeracil a oteracil nejpozději do 8. dne.

Po opakovaném podávání (30 mg/m<sup>2</sup>, vyjádřeno obsahem tegafuru, dvakrát denně po dobu 14 dnů; N=10), byl medián T<sub>max</sub> tegafuru, gimeracilu a oteracilu 0,8, 1,0 a 2,0 hodiny a odpovídající průměr ± SD AUC<sub>(0-12h)</sub> a C<sub>max</sub> byly 19967 ± 6027 ng.h/ml a 2970 ± 852 ng/ml pro tegafur, 1483 ± 527 ng.h/ml a 305 ± 116 ng/ml pro gimeracil a 692 ± 529 ng.h/ml a 122 ± 82 ng/ml pro oteracil. Medián T<sub>max</sub> pro 5-FU byl 2,0 hodin a průměrná AUC<sub>0-inf</sub> a C<sub>max</sub> byly 870 ± 405 ng.h/ml a 165 ± 62 ng/ml.

Podávání přípravku Teysuno při podmínkách po jídle vedlo k poklesu AUC<sub>0-inf</sub> pro oteracil asi o 71 % a gimeracil asi o 25 % vzhledem ke stavu nalačno. Současné podání inhibitoru protonové pumpy (IPP) snížilo účinek potravy na farmakokinetický profil oteracilu, ale nikoliv dostatečně, aby se úplně negoval účinek potravy. Došlo k 15% poklesu AUC<sub>0-inf</sub> pro 5-FU za podmínek po jídle a expozice tegafuru nebyla potravou změněna (tím se prokázala absence účinku potravy).

Průměrná  $AUC_{0-inf}$  a  $C_{max}$  pro 5-FU byla asi 3krát vyšší po podání přípravku Teysuno (50 mg vyjádřeno jako obsah tegafuru) než po podání samotného tegafuru (800 mg), zatímco  $AUC_{0-inf}$  a  $C_{max}$  hodnoty pro metabolit 5-FU  $\alpha$ -fluor- $\beta$ -alanin (FBAL) byly asi 15- až 22-krát nižší po podání přípravku Teysuno než po podání tegafuru.

Složka oteracilu v přípravku Teysuno neovlivnila farmakokinetické profily 5-FU, tegafuru, gimeracilu, FBAL nebo uracilu. Gimeracilová komponenta neovlivnila farmakokinetický profil tegafuru.

### Distribuce

Oteracil, gimeracil, 5-FU a tegafur byly navázány na proteiny v 8,4 %, 32,2 %, 18,4 %, a 52,3 %. Proteinová vazba v lidském séru nezávisela na koncentraci v rozsahu od 0,1 do 1,0  $\mu\text{g/ml}$  pro oteracil, gimeracil a 5-FU a 1,2 až 11,8  $\mu\text{g/ml}$  pro tegafur.

Neexistují žádné klinické údaje o distribuci radiologicky značených komponent přípravku Teysuno. I když nejsou k dispozici žádné údaje o intravenózním podání pro přípravek Teysuno u člověka, distribuční objem by mohl být odhadnut zhruba ze zjevného distribučního objemu a údajů z vylučování močí jako 16  $\text{l/m}^2$ , 17  $\text{l/m}^2$  a 23  $\text{l}$  pro tegafur, gimeracil a oteracil.

### Biotransformace

Hlavní metabolická cesta pro tegafur je prostřednictvím konverze na 5-FU přes CYP2A6 v játrech, zatímco gimeracil byl stabilní v homogenátu lidských jater (S9 frakce) s lithiovou solí adenosin 3'-fosfát 5'-fosfosulfátu (PAPS; kofaktor pro sulfotransferázu) nebo nikotinamid adenin dinukleotid fosfátem (NADPH). Na základě výsledku studií *in vitro* je oteracil neenzymaticky degradován na 5-azauracil (5-AZU) žaludeční tekutinou a je pak konvertován na kyanurovou kyselinu (CA) v trávicím traktu. 5-AZU a CA neinhibují enzymovou aktivitu OPRT. Pouze malé množství oteracilu je metabolizováno v játrech kvůli jeho nízké permeabilitě.

*In vitro* hodnocení pomocí lidských jaterních mikrosomů ukázalo, že tegafur, gimeracil ani oteracil nevykazují žádné relevantní inhibiční účinky na enzymové aktivity testovaných izoform cytochromu P450 (tzn. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4).

*In vitro* hodnocení pomocí primárních kultur lidských hepatocytů ukázalo, že tegafur (0,7-70  $\mu\text{M}$ ), gimeracil (0,2-25  $\mu\text{M}$ ) a oteracil (0,04 - 4  $\mu\text{M}$ ) měly malý nebo žádný indukční účinek na metabolické aktivity CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4/5.

Za použití plazmatických koncentrací uracilu pro hodnocení aktivity DPD v klinických studiích nebyly pozorovány žádné významné změny v plazmatických koncentracích uracilu po jednorázovém podání dávky 800 mg tegafuru, když se přitom plazmatické koncentrace uracilu zvýšily významně po jednorázovém podání 50 mg dávky přípravku Teysuno (odrážející inhibici DPD gimeracilem). Po jednorázovém podání (50 mg) i po opakovaném podávání (30  $\text{mg/m}^2$  dvakrát denně) přípravku Teysuno u člověka, byly pozorovány maximální koncentrace uracilu odrážející inhibici DPD i asi 4 hodiny po podání. Podobná inhibice byla pozorována po jednorázovém i opakovaném podávání. Plazmatické koncentrace uracilu se vrátily k normálním hladinám asi 48 hodin po podání dávky, což ukazuje na reverzibilitu inhibice DPD gimeracilem.

### Eliminace

U člověka byl zjevný konečný eliminační poločas ( $T_{1/2}$ ) u 5-FU pozorován po podání přípravku Teysuno (obsahujícího tegafur, prodrug pro 5-FU) delší (asi 1,6 – 1,9 hodin) než bylo dříve hlášeno po nitrožilním podání 5-FU (10 až 20 minut). Po jedné dávce přípravku Teysuno, se hodnota  $T_{1/2}$  pohybovala od 6,7 do 11,3 hodin pro tegafur, od 3,1 až 4,1 hodin pro gimeracil a od 1,8 do 9,5 hodin pro oteracil.

Po jednorázovém podání přípravku Teysuno, bylo asi 3,8 % až 4,2 % podaného tegafuru, 65 % až 72 % podaného gimeracilu a 3,5 % až 3,9 % podaného oteracilu vyloučeno nezměněno močí. Mezi

metabolity bylo 9,5 % až 9,7 % podaného tegafuru vyloučeno v moči jako 5-FU a asi 70 % až 77 % jako FBAL, které byly zodpovědné za cca 83 % až 91 % podané dávky přípravku Teysuno (celkový tegafur + 5-FU + FBAL). Nedošlo k žádnému účinku gimeracilu na renální clearance tegafuru, FBAL a 5-FU po podání přípravku Teysuno ve srovnání s jejich clearance po podání samotného tegafuru.

### Linearita / nelinearita

V japonské studii fáze I, která využívala 5 dávkových skupin s dávkami od 25 do 200 mg/tělo, došlo k dávkově odpovídajícímu zvýšení expozice pro tegafur, gimeracil a oteracil. Nicméně zvýšení expozice 5-FU mělo tendenci k vyšším hodnotám, než odpovídá zvýšení dávky tegafuru.

### Farmakokinetika u zvláštních populací

Populační FK analýza komponent přípravku Teysuno a metabolitů hodnotila vliv různých faktorů, včetně pohlaví, věku, potravy, etnicity (běloši v.s. asiáté), renální funkce a jaterní funkce u 315 pacientů. Renální funkce vyjádřená clearance kreatininu byla primárním faktorem, který ovlivnil expozici gimeracilu a expozici 5-FU. Jak se renální funkce snížila, došlo ke zvýšení expozice 5-FU v ustáleném stavu. Tato analýza také ukázala, že trend změn farmakokinetiky přípravku Teysuno pozorovaný při zvyšujícím se věku souvisel se změnou renální funkce, měřeno pomocí clearance kreatininu.

### Porucha funkce ledvin

Ve fázi I studie monoterapie přípravkem Teysuno, která hodnotila farmakokinetiku komponent a metabolitů u pacientů s normální a porušenou funkcí ledvin, došlo u pacientů s mírnou poruchou ledvin (CrCl 51 až 80 ml/min), kteří dostali stejnou dávku monoterapie 30 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně (maximální tolerovaná dávka pro monoterapii) jako pacienti s normální funkcí ledvin (CrCl >80 ml/min) ke zvýšení průměrné 5-FU AUC<sub>0-inf</sub> ve srovnání s hodnotami u pacientů s normální funkcí ledvin. Pacienti se středně závažnou poruchou ledvin (CrCl 30 až 50 ml/min), kteří dostávali sníženou dávku 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, vykázali významné zvýšení průměrné 5-FU AUC<sub>0-inf</sub> vzhledem k hodnotám normální skupiny. Zvýšení expozice 5-FU u pacientů s mírnou poruchou ledvin v této studii spolu s výsledky simulace v populační farmakokinetické analýze naznačují, že by přípravek Teysuno v dávce 25 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně u pacientů s mírnou poruchou ledvin mohl dosahovat plazmatické koncentrace 5-FU podobné těm, které byly dosaženy u pacientů s normální renální funkcí po dávce 30 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně jako monoterapie a také těch se středně závažnou poruchou ledvin po dávce 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně.

Po snížené dávce přípravku Teysuno 20 mg/m<sup>2</sup> podané jednou denně skupině s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) byla hodnota AUC<sub>0-inf</sub> jedné dávky a hodnota AUC<sub>0-τ</sub> více dávek pro 5-FU asi 2-násobně vyšší u skupiny s těžkou poruchou ledvin ve srovnání se skupinou s normální funkcí ledvin, kde byla podávána dávka 30 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Proto by se dalo očekávat, že denní expozice 5-FU by byla u těchto skupin srovnatelná, protože denní expozice u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je založena na podávání přípravku Teysuno jednou denně, zatímco denní expozice přípravku 5-FU u pacientů s normální funkcí ledvin je založena na podávání přípravku Teysuno dvakrát denně. Je třeba však poznamenat, že expozice přípravku 5-FU může být variabilní a neočekávaně vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v důsledku vlivu fluktuací na funkci ledvin u těchto pacientů.

### Porucha funkce jater

Nevyskytly se žádné významné rozdíly v AUC pro 5-FU, tegafur, gimeracil nebo oteracil po jednorázovém podání nebo opakovaném podávání přípravku Teysuno 30 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně u pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou jaterní poruchou ve srovnání s normální jaterní funkcí. Po jednorázovém podání došlo ke statisticky významnému poklesu C<sub>max</sub> 5-FU a gimeracilu pro skupinu se závažným jaterním postižením vzhledem k normální skupině, ale tento rozdíl nebyl pozorován po opakovaném podávání.

### Etnické rozdíly

Studie fáze I hodnotila farmakokinetiku monoterapie přípravkem Teysuno u pacientů z Asie (Čína/Malajsie) a bělochů (USA). V souladu s nižší aktivitou CYP2A6 u asijských pacientů byla AUC<sub>0-12</sub> tegafuru vyšší a T<sub>1/2</sub> byl delší u asijské skupiny ve srovnání s bělošskou skupinou. Hodnoty AUC<sub>0-12</sub> gimeracilu a uracilu byly srovnatelné u těchto dvou skupin, což naznačuje, že inhibice DPD byla podobná pro asijskou a bělošskou skupinu. Expozice 5-FU nebyla statisticky významně odlišná mezi oběma skupinami. AUC<sub>0-12</sub> oteracilu v asijské skupině byla asi poloviční než ve skupině bělochů, nicméně tento rozdíl nebyl statisticky významný vzhledem k jeho velké individuální variabilitě.

Studie u japonských pacientů ukázaly vliv polymorfismu CYP2A6\*4 na farmakokinetiku přípravku Teysuno. I když jsou varianty CYP2A6 spojeny s farmakokinetickou variabilitou tegafuru, AUC gimeracilu, která je ovlivněna funkcí ledvin, je klíčovou determinantou farmakokinetické variability 5-FU. Ve studii fáze III (FLAGS) byla AUC tegafuru významně vyšší u pacientů s CYP2A6\*4 alelou, nicméně nebyl zjištěn žádný významný rozdíl pro AUC 5-FU a pro incidenci nežádoucích účinků. Proto rozdíly polymorfismu CYP2A6 mezi asijskou a západní populací se nezdají být klíčovou determinantou pro rozdíly v MTD mezi populacemi. Nicméně omezené údaje dostupné u genotypu CYP2A6\*4/\*4 u japonských pacientů léčených přípravkem Teysuno ukazují významně snížené hladiny 5-FU v této subpopulaci. Této subpopulaci nelze poskytnout žádné doporučení pro dávku. Tato alela CYP2A6\*4 je méně častou v bělošské populaci.

### Pediatrická populace

S přípravkem Teysuno nebyly u pediatrických pacientů provedeny žádné farmakokinetické studie.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic vedly ke změnám typicky souvisejícím s podáváním protinádorových léčivých přípravků způsobujících cytotoxické účinky u populací rychle se dělících buněk, jako je anémie, snížená funkce imunitního a trávicího systému, přerušení spermatogeneze a atrofie mužských a ženských reprodukčních orgánů.

Léčba přípravkem Teysuno vedla k různým kožním účinkům u potkanů (keratóza tlapek a ocasu) a u psů (kožní krusty a eroze). Kromě toho byly po opakovaném podávání pozorovány hyperpigmentace kůže a očí a korneální opacity u psů a katarakta u potkanů. Tyto změny byly reverzibilní.

Nezdá se, že by měl přípravek Teysuno vliv na samčí nebo samičí fertilitu u potkanů, nicméně podávání kdykoliv po koncepci vedlo k různým zevním, viscerálním a skeletálním fetálním abnormalitám u potkanů a králíků. Proto existuje vysoké riziko vzniku vývojové toxicity v klinických dávkách, primárně v důsledku působení tegafuru (5-FU) nebo oteracilu v menší míře.

Teysuno nebyl kancerogenní u potkanů ani u myší. Nebylo zjištěno, že by byl přípravek Teysuno mutagenní při testování *in vitro* v Amesově testu. Přípravek Teysuno byl klastogenní *in vitro* při použití plicních buněk čínského křečka a byl slabě klastogenní *in vivo* v myší kostní dřeni.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Monohydrát laktózy

Magnesium-stearát

#### Tobolka

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

Natrium-lauryl-sulfát

Mastek

Potiskový inkoust

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Indigokarmín (E 132)

Karnaubský vosk

Bílý šelak

Glycerol-monooleát

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PCTFE/PVC/Al neprůhledné blistry obsahující 14 tobolek. Balení obsahuje buď 42 tobolek nebo 84 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Po manipulaci s tobočkami je třeba si umýt ruce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. března 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky, při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 15 mg, gimeracilum 4,35 mg a oteracilum 11,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.

Další údaje viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Tvrdé tobolky

42 tobolek  
84 tobolek  
126 tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Nordic Group B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrdé tobolky  
tegafurum/gimeracilum/oteracilum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 20 mg, gimeracilum 5,8 mg a oteracilum 15,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Teysuno tvrdé tobolky obsahují také laktózu.  
Další údaje viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Tvrdé tobolky

42 tobolek  
84 tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Nordic Group B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg tvrdé tobolky** tegafurum/gimeracilum/oteracilum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Teysuno a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teysuno užívat
3. Jak se přípravek Teysuno užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Teysuno uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Teysuno a k čemu se používá**

Teysuno obsahuje léčivé látky tegafur, gimeracil a oteracil.

Teysuno patří ke třídě fluorpyrimidinů, které jsou známé jako „protinádorové léky“ zastavující růst nádorových buněk.

Teysuno předepisují lékaři k:

- Léčbě dospělých s pokročilou rakovinou žaludku a používá se s cisplatinou, jiným protinádorovým lékem.
- Léčbě rakoviny tlustého střeva a konečníku, která se rozšířila (metastazovala), a není možné pokračovat v léčbě jiným fluorpyrimidinem (protinádorová léčba ze stejné skupiny léčiv, jako je Teysuno) z důvodu nežádoucích účinků týkajících se kůže rukou a nohou (syndrom rukánoha) nebo srdce. U těchto pacientů se přípravek Teysuno používá samotný nebo v kombinaci s jinými protinádorovými léky.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teysuno užívat**

##### **Nepoužívejte přípravek Teysuno:**

- Jestliže jste alergický(á) na tegafur, gimeracil, oteracil nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6.1).
- Jestliže užíváte jiné fluorpyrimidinové protinádorové léky, jako je fluoruracil a kapecitabin nebo se u Vás objevila těžká a neočekávaná reakce na fluorpyrimidiny.
- Jestliže víte, že nemáte žádnou aktivitu enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (úplný deficit DPD).
- Jestliže jste těhotná nebo kojíte.
- Jestliže máte závažné onemocnění krve.
- Jestliže máte onemocnění ledvin vyžadující dialýzu.
- Jestliže se nyní léčíte nebo jste se léčil(a) v posledních 4 týdnech brivudinem při léčbě herpes zoster (plané neštovice nebo pásový opar).

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Teysuno se poraďte se svým lékařem, pokud máte:

- poruchy krve
- onemocnění ledvin
- problémy s žaludkem a/nebo střevy, jako je bolest, průjem, zvracení a dehydratace
- oční potíže, jako je "suché oko" nebo zvýšené slzení
- infekci jater virem hepatitidy B (žloutenka typu B) v současnosti nebo jste ji měl(a) v minulosti, jelikož je možné, že lékař si bude přát sledovat Váš stav podrobněji
- částečný deficit aktivity enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)
- se u někoho z Vaší rodiny vyskytuje částečný nebo úplný deficit enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).

**Deficit DPD:** Deficit DPD je genetický stav, který obvykle není doprovázen zdravotními potížemi, pokud neužíváte určité léky. Pokud máte deficit DPD a užíváte přípravek Teysuno, jste vystaven(a) zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků (uvedených v bodě 4 Možné nežádoucí účinky). Před zahájením léčby se doporučuje provést vyšetření na deficit DPD. Při nulové aktivitě enzymu nesmíte přípravek Teysuno užívat. Při snížené aktivitě enzymu (částečný deficit) Vám lékař může předepsat nižší dávku. K výskytu závažných a život ohrožujících nežádoucích účinků ale může dojít i při negativním výsledku vyšetření na deficit DPD.

### **Děti a dospívající**

Léčba přípravkem Teysuno se nedoporučuje u dětí a dospívajících do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a Teysuno**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

**Nesmíte užívat brivudin (protivirový přípravek k léčbě pásového oparu nebo planých neštovic) ve stejnou dobu, kdy jste léčen(a) přípravkem Teysuno (včetně přestávek v užívání tobolek přípravku Teysuno).**

**Pokud jste užíval(a) brivudin, musíte po ukončení léčby brivudinem a před zahájením užívání přípravku Teysuno vyčkat alespoň 4 týdny. Viz také bod „Neužívejte přípravek Teysuno“.**

Dále musíte být obzvláště opatrný(á), pokud užíváte cokoliv z následujícího:

- jiné léky založené na fluorpyrimidinech, jako je antimykotikum flucytosin. Přípravek Teysuno není možné nahradit jinými ústy užívanými fluorpyrimidinovými přípravky.
- inhibitory enzymu CYP2A6, který aktivuje přípravek Teysuno, jako je tranlycypromin a methoxsalen,
- kyselina listová (často používaná při chemoterapii methotrexátem),
- léky k ředění krve: kumarinové antikogulační léky, jako je warfarin,
- léky k léčbě epileptických záchvatů nebo třesu, jako je fenytoin,
- léky, které léčí dnu, jako je alopurinol.

### **Přípravek Teysuno s jídlem a pitím**

Přípravek Teysuno se má užívat alespoň jednu hodinu před nebo jednu hodinu po jídle.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Nesmíte užívat přípravek Teysuno, pokud jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla těhotná být.

Muži musí používat antikoncepci během léčby a až 3 měsíce po léčbě přípravkem Teysuno. Ženy musí používat antikoncepci během léčby a až 6 měsíců po léčbě přípravkem Teysuno. Pokud během této doby otěhotníte, musíte to říct svému lékaři.

Pokud užíváte přípravek Teysuno, nesmíte kojít.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Dávejte pozor při řízení a obsluze strojů, protože přípravek Teysuno může způsobit únavu, pocit na zvracení nebo rozmazané vidění. Máte-li jakékoli pochyby, zeptejte se svého lékaře.

### **Přípravek Teysuno obsahuje laktózu (druh cukru).**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **3. Jak se přípravek Teysuno užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Lékař Vám řekne, jakou dávku musíte užít, kdy ji máte užít a jak dlouho ji máte užívat. Vaši dávku přípravku Teysuno určí lékař na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Lékař může snížit dávku, pokud máte nežádoucí účinky, které jsou příliš závažné.

Tobolky přípravku Teysuno se mají polknout minimálně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapijí se vodou. Přípravek Teysuno musíte užívat dvakrát denně (ráno a večer).

U rakoviny žaludku:

Tobolky přípravku Teysuno se obvykle užívají 21 dnů s následnou 7denní přestávkou (kdy se neužívají žádné tobolky). Toto 28denní období je jeden léčebný cyklus. Cykly se opakují.

Přípravek Teysuno se bude podávat s dalším protinádorovým lékem, který se nazývá cisplatina. Podávání cisplatinu se ukončí po 6 léčebných cyklech. Podávání přípravku Teysuno může pokračovat po ukončení podávání cisplatinu.

U rakoviny tlustého střeva či konečníku, která se rozšířila:

Tobolky přípravku Teysuno se obvykle užívají 14 dnů s následnou 7denní přestávkou (kdy se neužívají žádné tobolky). Toto 21denní období je jeden léčebný cyklus. Cykly se opakují.

Přípravek Teysuno se bude užívat s dalšími protinádorovými léky (cisplatina, oxaliplatin, irinotekan, bevacizumab), podle Vaší léčby.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Teysuno, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) více tobolek, než jste měl(a), vyhledejte okamžitě svého lékaře.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Teysuno**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Namísto toho pokračujte podle pravidelného dávkovacího plánu a poraďte se se svým lékařem.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Teysuno**

Neexistují žádné nežádoucí účinky způsobené ukončením léčby přípravkem Teysuno. V případě, že užíváte léky na ředění krve nebo léky proti epileptickým záchvatům, může ukončení užívání přípravku Teysuno vyžadovat, aby lékař upravil dávku těchto léčivých přípravků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Teysuno nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když jsou některé příznaky snadno identifikovatelné jako nežádoucí účinky samotnými pacienty, je nutný krevní test pro určení některých dalších příznaků. Lékař to s Vámi probere a vysvětlí Vám možná rizika a přínos léčby.

#### **Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 uživatele z 10) zahrnují:**

- **Průjem, pocit na zvracení, zvracení, zácpa**
  - Pokud se u Vás vyskytne průjem častěji než 4krát denně nebo uprostřed noci nebo pokud

se u Vás vyskytnou boláky v ústech doprovázené průjmem, přerušte **užívání přípravku Teysuno a okamžitě vyhledejte svého lékaře.**

- Pokud se u Vás vyskytne průjem, vyhýbejte se potravě s vysokým obsahem vlákniny, tuku a koření.
- Užívejte dostatečné množství tekutin mezi jídly, abyste nahradil(a) ztrátu tekutin a zabránili dehydrataci, nízkému krevnímu objemu a nerovnováze solí nebo chemikálií v krvi.
- Pokud se u Vás vyskytne pocit na zvracení a vyzvracíte dávku léku, nezapomeňte o tom informovat svého lékaře. Nenahrazujte dávku, která byla vyzvracena.
- Pokud zvracíte častěji než dvakrát za 24 hodin, přerušte **užívání přípravku Teysuno a okamžitě vyhledejte svého lékaře.**
- K zvládnutí pocitu na zvracení a zvracení pomáhá:
  - Pokud máte pocit na zvracení, lehněte si nebo zhluboka dýchejte.
  - Vyhýbejte se těsnému oděvu.
  
- **Nízký počet červených krvinek** vedoucí k anemii:
  - Můžete mít příznaky, jako jsou studené ruce a nohy, bledost, točení hlavy, únava a dušnost.
  - Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z výše uvedených příznaků, nepracujte příliš tvrdě a zajistěte si dostatek spánku a odpočinku.
  
- **Nízký počet bílých krvinek** vedoucí ke zvýšenému riziku závažných místních (např. ústní, plicní, močové) nebo krevních infekcí.
  - Můžete mít příznaky jako je teplota, zimnice, kašel a bolest v krku.
  - Pokud máte teplotu 38,5 °C nebo vyšší, **přestaňte užívat přípravek Teysuno a vyhledejte okamžitě svého lékaře.**
  - Chcete-li předejít infekci, nechoďte do míst plných lidí, vykloktejte si při návratu domů a omyjte si ruce před jídlem a před a po použití toalety.
  
- **Nízký počet destiček** vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení:
  - Pokud trpíte krvácením do kůže, z úst (způsobené čištěním zubů), nosu, dýchacího ústrojí, žaludku, střev atd., **přerušte užívání přípravku Teysuno a vyhledejte okamžitě svého lékaře.**
  - Chcete-li předejít krvácení, vyhýbejte se těžké práci nebo náročným sportům, aby se předešlo poranění a modřinám. Noste volné oblečení, abyste si chránil(a) kůži. Čistěte si zuby a smrkejte opatrně.
  
- **Ztráta chuti k jídlu (anorexie)** může vést ke ztrátě tělesné hmotnosti a dehydrataci (nedostatek tekutin)
  - Pokud nejíte anebo nepijete dostatek vody, může u Vás dojít ke vzniku dehydratace.
  - Pokud jste dehydratován(a), mohou se u Vás vyskytnout příznaky, jako je sucho v ústech, slabost, suchá kůže, závrať a křeče.
  - Pokuste se jíst často malá množství jídla. Vyhýbejte se tučným a silně aromatickým potravinám. I když nemáte pocit hladu, jezte tolik, kolik je třeba, abyste si udržel(a) dobrou výživu.
  - Pokud se cítíte unaven(a) a máte teplotu spolu se ztrátou chuti k jídlu, vyhledejte okamžitě svého lékaře.
  
- **Nervové poruchy:** můžete mít pocit necitlivost, brnění, bolesti, abnormální pocity, svalovou slabost, třes nebo potíže s pohybem.
  
- **Slabost a únava**, které mohou být nežádoucím účinkem způsobeným jinými léky.

**Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů ze 100) zahrnují:**

- **Nervové:** bolesti hlavy, závratě, ospalost, změny chuti.
- **Oční:** oční potíže, zvýšené nebo snížené slzení, problémy se zrakem, závažné onemocnění s výskytem puchýřů v oku, odření svrchní „vrstvy“ oka (eroze rohovky).

- **Uši:** potíže se sluchem.
- **Krevní cévy:** vysoký nebo nízký krevní tlak, krevní sraženiny v dolních končetinách a plicích.
- **Plíce a horní cesty dýchací:** dušnost, kašel.
- **Trávicí trakt a ústa:** sucho v ústech, boláky v ústech, hrdle a jícnu, škytavka, bolest břicha, porucha trávení, zánět žaludku nebo střev, prodravění žaludku, tenkého střeva a tlustého střeva.
- **Játra:** zažloutnutí očí a kůže, změny v krevních testech, které ukazují, jak fungují játra.
- **Kůže:** vypadávání vlasů, svědění, vyrážka nebo zánět kůže, kožní reakce, suchá kůže, reakce na rukou a nohou (bolest, otok a zarudnutí rukou a/nebo nohou), pigmentovaná místa na kůži.
- **Ledviny:** snížení množství moči, změny krevních testů, které ukazují, jak ledviny pracují, porucha funkce a selhání ledvin.
- **Další:** zimnice, pokles tělesné hmotnosti, otok specifických oblastí a bolest svalů a kostí.

#### **Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů z 1000) zahrnují:**

- **Duševní:** vidění a slyšení věcí, které neexistují, změny osobnosti, neschopnost sedět v klidu, zmatenost, pocit nervozity, deprese, porucha sexuální funkce.
- **Nervové:** porucha hlasu, neschopnost mluvit a rozumět slovům, problémy s pamětí, nestabilní chůze, potíže s rovnováhou, jednostranná tělesná slabost, ospalost, zánět nervů, porucha čichu, porucha funkce mozku, omdlávání, ztráta vědomí, cévní mozková příhoda, epileptický záchvat.
- **Oční:** svědění a zarudnutí očí, alergické reakce v očích, pokles horního víčka.
- **Uši:** závrať, ucpaní ucha, nepříjemný pocit v uchu.
- **Srdce:** nepravidelný a zrychlený srdeční tep, bolest na hrudi, hromadění tekutiny kolem srdce, srdeční příhoda, srdeční selhání.
- **Krevní cévy:** zánět žil, návaly horka.
- **Plíce a horní cesty dýchací:** výtok z nosu, porucha hlasu, ucpaní nosu, zarudnutí hrdla, senná rýma.
- **Trávicí trakt a ústa:** tekutina v břiše, návrat obsahu žaludku do jícnu, zvýšená tvorba slin, nadměrné říhání, zánět rtu, žaludeční a střevní obtíže, bolest úst, abnormální stažení svalů jícnu, blokování žaludku a střev, vřed žaludku, zmnožení vaziva za pobřišnicí, snadné praskání a lámání zubů, potíže s polykáním, poruchy slinných žláz, hemoroidy.
- **Kůže:** ztráta barvy kůže, olupování kůže, nadměrný růst chlupů na těle, sesychání nehtů, nadměrné pocení.
- **Obecné:** zhoršování celkového stavu, zvýšení tělesné hmotnosti, zarudnutí a otok místa injekce, nádorová bolest a krvácení, mnohočetné orgánové selhání.
- **Změny krevních testů:** zvýšená hladina cukru v krvi, vysoká hladina tuků v krvi, změny času srážení krve, zvýšené počty krvinek, snížené nebo zvýšené hladiny bílkovin.
- **Další:** časté močení, krev v moči, bolest krku, bolest zad, bolest prsů, stažení svalu nebo křeče, otok kloubů, potíže s končetinami, svalová slabost, zánět a bolest kloubů.

#### **Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů z 10000) a velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 uživatele z 10000) zahrnují:**

- akutní selhání jater
- infekce slinivky břišní
- rozpad svalů
- ztráta čichu
- alergie na slunce
- rozsáhlé srážení krve a krvácení
- onemocnění postihující bílou hmotu mozku
- těžké onemocnění se vznikem puchýřů na kůži, v ústech a genitálu
- opětovné objevení (reaktivace) infekce hepatitidou B, pokud jste měl(a) hepatitidu B (infekci jater) v minulosti.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři.

**Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, přestaňte přípravek Teysuno užívat a sdělte to okamžitě svému lékaři.**

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Teysuno uchovávat**

- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Teysuno obsahuje**

- Léčivými látkami jsou tegafurum, gimeracilum a oteracilum.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 15 mg, gimeracilum 4,35 mg a oteracilum 11,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

- Pomocnými látkami jsou:

Obsah tobolky: monohydrát laktózy, magnesium-stearát.

Tobolka obsahuje želatínu, červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), natrium-laurylsulfát, mastek.

Potiskový inkoust: červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), karnaubský vosk, bílý šelak, glycerol-monooleát.

#### **Jak přípravek Teysuno vypadá a co obsahuje toto balení**

Tvrdé tobolky mají bílé tělo a bílé víčko s potiskem “TC442” šedou barvou. Dodávají se v blistrech obsahující každý 14 tobolek.

Balení obsahuje 42 tobolek nebo 84 tobolek.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

#### **Výrobce**

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

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrdé tobolky** tegafurum/gimeracilum/oteracilum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Teysuno a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teysuno užívat
3. Jak se přípravek Teysuno užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Teysuno uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Teysuno a k čemu se používá**

Teysuno obsahuje léčivé látky tegafur, gimeracil a oteracil.

Teysuno patří ke třídě fluorpyrimidinů, které jsou známé jako „protinádorové léky“ zastavující růst nádorových buněk.

Teysuno předepisují lékaři k:

- léčbě dospělých s pokročilou rakovinou žaludku a používá se s cisplatinou, jiným protinádorovým lékem.
- Léčbě rakoviny tlustého střeva a konečníku, která se rozšířila (metastazovala), a není možné pokračovat v léčbě jiným fluoropyrimidinem (protinádorová léčba ze stejné skupiny léčiv, jako je Teysuno) z důvodu nežádoucích účinků týkajících se rukou a nohou (syndrom ruka-noha) nebo na srdce. U těchto pacientů se přípravek Teysuno používá samotný nebo v kombinaci s jinými protinádorovými léky.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teysuno užívat**

##### **Nepoužívejte přípravek Teysuno:**

- Jestliže jste alergický(á) na tegafur, gimeracil, oteracil nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedených v bodě 6).
- Jestliže užíváte jiné fluoropyrimidinové protinádorové léky, jako je fluoruracil a kapecitabin nebo se u Vás objevila těžká a neočekávaná reakce na fluoropyrimidiny.
- Jestliže víte, že nemáte žádnou aktivitu enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (úplný deficit DPD).
- Jestliže jste těhotná nebo kojíte.
- Jestliže máte závažné onemocnění krve.
- Jestliže máte onemocnění ledvin vyžadující dialýzu.
- Jestliže se nyní léčíte nebo jste se léčil(-a) v posledních 4 týdnech brivudinem při léčbě herpes zoster (plané neštovice nebo pásový opar).

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Teysuno se poraďte se svým lékařem, pokud máte:

- poruchy krve
- onemocnění ledvin
- problémy s žaludkem anebo střevy, jako je bolest, průjem, zvracení a dehydratace
- oční potíže, jako je "suché oko" nebo zvýšené slzení
- infekci jater virem hepatitidy B (žloutenka typu B) v současnosti nebo jste ji měl(a) v minulosti, jelikož je možné, že lékař si bude přát sledovat Váš stav podrobněji
- částečný deficit aktivity enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)
- se u někoho z Vaší rodiny vyskytuje částečný nebo úplný deficit enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).

**Deficit DPD:** Deficit DPD je genetický stav, který obvykle není doprovázen zdravotními potížemi, pokud neužíváte určité léky. Pokud máte deficit DPD a užíváte přípravek Teysuno, jste vystaven(a) zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků (uvedených v bodě 4 Možné nežádoucí účinky). Před zahájením léčby se doporučuje provést vyšetření na deficit DPD. Při nulové aktivitě enzymu nesmíte přípravek Teysuno užívat. Při snížené aktivitě enzymu (částečný deficit) Vám lékař může předepsat nižší dávku. K výskytu závažných a život ohrožujících nežádoucích účinků ale může dojít i při negativním výsledku vyšetření na deficit DPD.

### **Děti a dospívající**

Léčba přípravkem Teysuno se nedoporučuje u dětí a dospívajících do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a Teysuno**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

**Nesmíte užívat brivudin (protivirový přípravek k léčbě pásového oparu nebo planých neštovic) ve stejnou dobu, kdy jste léčen(-a) přípravkem Teysuno (včetně přestávek v užívání tobolek přípravku Teysuno).**

**Pokud jste užíval(a) brivudin, musíte po ukončení léčby brivudinem a před zahájením užívání přípravku Teysuno vyčkat alespoň 4 týdny. Viz také bod „Neužívejte přípravek Teysuno“.**

Dále musíte být obzvlášť opatrný(á), pokud užíváte cokoli z následujícího:

- jiné léky založené na fluorpyrimidinech, jako je antimykotikum flucytosin. Přípravek Teysuno není možné nahradit jinými ústy užívanými fluorpyrimidinovými přípravky.
- inhibitory enzymu CYP2A6, který aktivuje přípravek Teysuno, jako je tranlycypromin a methoxsalen,
- kyselina listová (často používaná při chemoterapii methotrexátem),
- léky k ředění krve: kumarinové antikogulační léky, jako je warfarin,
- léky k léčbě epileptických záchvatů nebo třesu, jako je fenytoin,
- léky, které léčí dnu, jako je alopurinol.

### **Přípravek Teysuno s jídlem a pitím**

Přípravek Teysuno se má užívat alespoň jednu hodinu před nebo jednu hodinu po jídle.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Nesmíte užívat přípravek Teysuno, pokud jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla těhotná být.

Muži musí používat antikoncepci během léčby a až 3 měsíce po léčbě přípravkem Teysuno. Ženy musí používat antikoncepci během léčby a až 6 měsíců po léčbě přípravkem Teysuno musíte používat antikoncepci. Pokud během této doby otěhotníte, musíte to říct svému lékaři.

Pokud užíváte přípravek Teysuno, nesmíte kojít.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Dávejte pozor při řízení a obsluze strojů, protože přípravek Teysuno může způsobit únavu, pocit na zvracení nebo rozmazané vidění. Máte-li jakékoli pochyby, zeptejte se svého lékaře.

### **Přípravek Teysuno obsahuje laktózu (druh cukru).**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **3. Jak se přípravek Teysuno užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Lékař Vám řekne, jakou dávku musíte užít, kdy ji máte užít a jak dlouho ji máte užívat. Vaši dávku přípravku Teysuno určí lékař na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Lékař může snížit dávku, pokud máte nežádoucí účinky, které jsou příliš závažné.

Tobolky přípravku Teysuno se mají polknout minimálně 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle a zapijí se vodou. Přípravek Teysuno musíte užívat dvakrát denně (ráno a večer).

U rakoviny žaludku:

Tobolky přípravku Teysuno se obvykle užívají 21 dnů s následnou 7denní přestávkou (kdy se neužívají žádné tobolky). Toto 28denní období je jeden léčebný cyklus. Cykly se opakují.

Přípravek Teysuno se bude podávat s dalším protinádorovým lékem, který se nazývá cisplatina. Podávání cisplatiny se ukončí po 6 léčebných cyklech. Podávání přípravku Teysuno může pokračovat po ukončení podávání cisplatiny.

U rakoviny tlustého střeva či konečníku, která se rozšířila:

Tobolky přípravku Teysuno se obvykle užívají 14 dnů s následnou 7denní přestávkou (kdy se neužívají žádné tobolky). Toto 21denní období je jeden léčebný cyklus. Cykly se opakují.

Přípravek Teysuno se bude užívat s dalšími protinádorovými léky (cisplatina, oxaliplatina, irinotekan, bevacizumab), podle Vaší léčby.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Teysuno, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) více tobolek, než jste měl(a), vyhledejte okamžitě svého lékaře.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Teysuno**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Namísto toho pokračujte podle pravidelného dávkovacího plánu a poraďte se se svým lékařem.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Teysuno**

Neexistují žádné nežádoucí účinky způsobené ukončením léčby přípravkem Teysuno. V případě, že užíváte léky na ředění krve nebo léky proti epileptickým záchvatům, může ukončení užívání přípravku Teysuno vyžadovat, aby lékař upravil dávku těchto léčivých přípravků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Teysuno nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když jsou některé příznaky snadno identifikovatelné jako nežádoucí účinky samotnými pacienty, je nutný krevní test pro určení některých dalších příznaků. Lékař to s Vámi probere a vysvětlí Vám možná rizika a přínos léčby.

**Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 uživatele z 10) zahrnují:**

- Průjem, pocit na zvracení, zvracení, zácpa

- Pokud se u Vás vyskytne průjem častěji než 4krát denně nebo uprostřed noci nebo pokud se u Vás vyskytnou boláky v ústech doprovázené průjmem, přerušte **užívání přípravku Teysuno a okamžitě vyhledejte svého lékaře.**
- Pokud se u Vás vyskytne průjem, vyhýbejte se potravě s vysokým obsahem vlákniny, tuku a koření.
- Užívejte dostatečné množství tekutin mezi jídly, abyste nahradil(a) ztrátu tekutin a zabránili dehydrataci, nízkému krevnímu objemu a nerovnováze solí nebo chemikálií v krvi.
- Pokud se u Vás vyskytne pocit na zvracení a vyzvracíte dávku léku, nezapomeňte o tom informovat svého lékaře. **Nenahrazujte** dávku, která byla vyzvracena.
- Pokud zvracíte častěji než dvakrát za 24 hodin, přerušte **užívání přípravku Teysuno a okamžitě vyhledejte svého lékaře.**
- K zvládnutí pocitu na zvracení a zvracení pomáhá:
  - Pokud máte pocit na zvracení, lehněte si nebo zhluboka dýchejte.
  - Vyhýbejte se těsnému oděvu.
- **Nízký počet červených krvinek** vedoucí k anemii:
  - Můžete mít příznaky, jako jsou studené ruce a nohy, bledost, točení hlavy, únava a dušnost.
  - Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z výše uvedených příznaků, nepracujte příliš tvrdě a zajistěte si dostatek spánku a odpočinku.
- **Nízký počet bílých krvinek** vedoucí ke zvýšenému riziku závažných místních (např. ústní, plicní, močové) nebo krevních infekcí.
  - Můžete mít příznaky jako je teplota, zimnice, kašel a bolest v krku.
  - Pokud máte teplotu 38,5°C nebo vyšší, **přestaňte užívat přípravek Teysuno a vyhledejte okamžitě svého lékaře.**
  - Chcete-li předejít infekci, nechoďte do míst plných lidí, vykloktejte si při návratu domů a omyjte si ruce před jídlem a před a po použití toalety.
- **Nízký počet destiček** vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení:
  - Pokud trpíte krvácením do kůže, z úst (způsobené čištěním zubů), nosu, dýchacího ústrojí, žaludku, střev atd., přerušte užívání přípravku Teysuno a vyhledejte okamžitě svého lékaře.
  - Chcete-li předejít krvácení, vyhýbejte se těžké práci nebo náročným sportům, aby se předešlo poranění a modřinám. Noste volné oblečení, abyste si chránil(a) kůži. Čistěte si zuby a smrkejte opatrně.
- **Ztráta chuti k jídlu (anorexie)** může vést ke ztrátě tělesné hmotnosti a dehydrataci (nedostatek tekutin)
  - Pokud nejíte anebo nepijete dostatek vody, může u Vás dojít ke vzniku dehydratace.
  - Pokud jste dehydratován(a), mohou se u Vás vyskytnout příznaky, jako je sucho v ústech, slabost, suchá kůže, závrať a křeče.
  - Pokuste se jíst často malá množství jídla. Vyhýbejte se tučným a silně aromatickým potravinám. I když nemáte pocit hladu, jezte tolik, kolik je třeba, abyste si udržel(a) dobrou výživu.
  - Pokud se cítíte unaven(á) a máte teplotu spolu se ztrátou chuti k jídlu, vyhledejte okamžitě svého lékaře.
- **Nervové poruchy:** můžete mít pocit necitlivost, brnění, bolesti, abnormální pocity, svalovou slabost, třes nebo potíže s pohybem.
- **Slabost a únava:** které mohou být nežádoucím účinkem způsobeným jinými léky.

**Další časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů ze 100) zahrnují:**

- **Nervové:** bolesti hlavy, závratě, ospalost, změny chuti.

- **Oční:** oční potíže, zvýšené nebo snížené slzení, problémy se zrakem, závažné onemocnění s výskytem puchýřů v oku, odření svrchní „vrstvy“ oka (eroze rohovky).
- **Uši:** potíže se sluchem.
- **Krevní cévy:** vysoký nebo nízký krevní tlak, krevní sraženiny v dolních končetinách a plicích.
- **Plíce a horní cesty dýchací:** dušnost, kašel.
- **Trávicí trakt a ústa:** sucho v ústech, boláky v ústech, hrdle a jícnu, škytavka, bolesti břicha, porucha trávení, zánět žaludku nebo střev, proděravění žaludku, tenkého střeva a tlustého střeva.
- **Játra:** zažloutnutí očí a kůže, změny v krevních testech, které ukazují, jak fungují játra.
- **Kůže:** vypadávání vlasů, svědění, vyrážka nebo zánět kůže, kožní reakce, suchá kůže, reakce na rukou a nohou (bolesti, otok a zarudnutí rukou a/nebo nohou), pigmentovaná místa na kůži.
- **Ledviny:** snížení množství moči, změny krevních testů, které ukazují, jak ledviny pracují, porucha funkce a selhání ledvin.
- **Další:** zimnice, pokles tělesné hmotnosti, otok specifických oblastí a bolest svalů a kostí.

#### **Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů z 1000) zahrnují:**

- **Duševní:** vidění a slyšení věcí, které neexistují, změny osobnosti, neschopnost sedět v klidu, zmatenost, pocit nervozity, deprese, porucha sexuální funkce.
- **Nervové:** porucha hlasu, neschopnost mluvit a rozumět slovům, problémy s pamětí, nestabilní chůze, potíže s rovnováhou, jednostranná tělesná slabost, ospalost, zánět nervů, porucha čichu, porucha funkce mozku, omdlávání, ztráta vědomí, cévní mozková příhoda, epileptický záchvat.
- **Oční:** svědění a zarudnutí očí, alergické reakce v očích, pokles horního víčka.
- **Uši:** závrať, ucpání ucha, nepříjemný pocit v uchu.
- **Srdce:** nepravidelný a zrychlený srdeční tep, bolest na hrudi, hromadění tekutiny kolem srdce, srdeční příhoda, srdeční selhání.
- **Krevní cévy:** zánět žil, návaly horka.
- **Plíce a horní cesty dýchací:** výtok z nosu, porucha hlasu, ucpání nosu, zarudnutí hrdla, senná rýma.
- **Trávicí trakt a ústa:** tekutina v břiše, návrat obsahu žaludku do jícnu, zvýšená tvorba slin, nadměrné říhání, zánět rtu, žaludeční a střevní obtíže, bolesti úst, abnormální stažení svalů jícnu, blokování žaludku a střev, vřed žaludku, zmnožení vaziva za pobříšnicí, snadné praskání a lámání zubů, potíže s polykáním, poruchy slinných žláz, hemoroidy.
- **Kůže:** ztráta barvy kůže, olupování kůže, nadměrný růst chlupů na těle, sesychání nehtů, nadměrné pocení.
- **Obecné:** zhoršování celkového stavu, zvýšení tělesné hmotnosti, zarudnutí a otok místa injekce, nádorová bolest a krvácení, mnohočetné orgánové selhání.
- **Změny krevních testů:** zvýšená hladina cukru v krvi, vysoká hladina tuků v krvi, změny času srážení krve, zvýšené počty krvinek, snížené nebo zvýšené hladiny bílkovin.
- **Další:** časté močení, krev v moči, bolest krku, bolest zad, bolest prsů, stažení svalu nebo křeče, otok kloubů, potíže s končetinami, svalová slabost, zánět a bolest kloubů.

#### **Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 až 10 uživatelů z 10000) a velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 uživatele z 10000) zahrnují:**

- akutní selhání jater
- infekce slinivky břišní
- rozpad svalů
- ztráta čichu
- alergie na slunce
- rozsáhlé srážení krve a krvácení
- onemocnění postihující bílou hmotu mozku
- těžké onemocnění se vznikem puchýřů na kůži, v ústech a genitálu
- opětovné objevení (reaktivace) infekce hepatitidou B, pokud jste měl(a) hepatitidu B (infekci jater) v minulosti.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři.

**Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, přestaňte přípravek Teysuno užívat a sdělte to okamžitě svému lékaři.**

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. JAak přípravek Teysuno uchovávat**

- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce kartonu a blistru za „EXP:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Teysuno obsahuje**

- Léčivými látkami jsou tegafurum, gimeracilum a oteracilum.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tegafurum 20 mg, gimeracilum 5,8 mg a oteracilum 15,8 mg (ve formě oteracilum kalicum).

- Pomocnými látkami jsou:

Obsah tobolky: monohydrát laktózy, magnesium-stearát.

Tobolka obsahuje želatinu, oxid titaničitý (E 171), natrium-laryl-sulfát, mastek.

Potiskový inkoust: červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), karnaubský vosk, bílý šelak, glycerol-monooleát.

### **Jak přípravek Teysuno vypadá a co obsahuje toto balení**

Tvrdé tobolky mají bílé tělo a bílé víčko s potiskem “TC442” šedou barvou. Dodávají se v blistrech obsahující každý 14 tobolek.

Balení obsahuje 42 tobolek nebo 84 tobolek.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.