

Teysuno

R F

Nordic Drugs

Kapsel, hård 15 mg/4,35 mg/11,8 mg

(Kapsel med ogenomskinlig vit underdel och en ogenomskinlig brun överdel märkt med "TC448" i grått)

Cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter

Aktiva substanser:

Gimeracil

Oteracil

Tegafur

ATC-kod:

L01BC53

Läkemedel från Nordic Drugs omfattas av Läkemedelsförsäkringen

Texten nedan gäller för:

Teysuno kapsel, hård 15 mg/4,35 mg/11,8 mg och 20 mg/5,8 mg/15,8 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-08-08

Indikationer

Teysuno är avsett för vuxna för behandling av avancerad magsäckscancer när det ges i kombination med cisplatin (se under Farmakodynamik).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna (tegafur, gimeracil och oteracil) eller mot något hjälpämne som anges i avsnittet Innehåll).
- Tidigare svåra och oväntade reaktioner på behandling med fluoropyrimidin.
- Känd brist på dihydropyrimidindehydrogenas (DPD).
- Graviditet och amning.
- Svår benmärgssuppression (svår leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni; se under Dosering, tabell 5).
- Patienter med njursjukdom i slutfasen som kräver dialys.
- Samtidig administrering av andra fluoropyrimidiner tillsammans med Teysuno.
- Nyligen genomförd eller samtidig behandling med brivudin (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner om läkemedelsinteraktioner).

- När det gäller kontraindikationer för cisplatin hänvisas till Fasstexten för cisplatin.

Dosering

Teysuno ska endast förskrivas av behörig läkare med erfarenhet av behandling av cancerpatienter med anti-neoplastiska läkemedel. Rekommenderad standarddos av Teysuno vid administrering i kombination med cisplatin är 25 mg/m^2 (uttryckt som tegafurinneåll) 2 gånger dagligen, morgon och kväll, under 21 dagar i rad följt av 7 dagars vila (1 behandlingscykel). Denna behandlingscykel upprepas var 4:e vecka.

Standarddos och reducerade doser av Teysuno och cisplatin, samt beräkningar baserade på kroppsytta för doser av Teysuno som ges i kombination med cisplatin anges i tabell 1 respektive tabell 2. Patientens kroppsytta måste räknas om och dosen av Teysuno justeras i enlighet därmed om patientens vikt ökar eller minskar med $\geq 10\%$ i förhållande till den som användes för de tidigare beräkningarna av kroppsytan och om förändringen uppenbarligen inte har samband med vätskeretention.

Rekommenderad dos av cisplatin med denna regim är 75 mg/m^2 genom intravenös infusion som ges en gång var 4:e vecka. Behandlingen med cisplatin ska avbrytas efter 6 cykler utan att behandlingen med Teysuno avbryts. Om behandlingen med cisplatin avbryts före 6 cykler kan behandling med Teysuno enbart återupptas om kriterierna för omstart är uppfyllda. Patienter som behandlas med Teysuno i kombination med cisplatin ska övervakas noggrant och laboratorietester, omfattande hematologi, leverfunktion, njurfunktion och serumelektrolyter, ska göras med täta mellanrum. Behandlingen ska avbrytas om progressiv sjukdom eller oacceptabel toxicitet observeras.

Se Fasstexten för cisplatin när det gäller hyperhydrering före behandling.

Patienterna ska ges polikliniska recept på antiemetika och antidiarrémedel.

Doser av Teysuno

Tabell 1: Standarddos och tillåtna dosreduktioner för Teysuno och/eller cisplatin

Läkemedel	Standarddos (mg/m ²)		Dosreduktion 1 (mg/m ²)		Dosreduktion 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
och/eller					
cisplatin	75	→	60	→	45
^a Uttryckt som tegafurinnehåll.					

Dosberäkningar för Teysuno

Tabell 2: Beräkningar av standarddos och reducerade doser baserade på kroppsytan (m²)

Dos av Teysuno	Varje dos i mg (varje dosering) ^a	Total daglig dos i mg ^a	Antal kapslar för varje dos (2 doser/dag)	
			15 mg kapsel ^a (brun/vit)	20 mg kapsel ^a (vit)
Standarddos ^a : 25 mg/m ²				
Kroppsytan ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
	55	110	1	2

Kroppsyta = 2,10-2,29 m ²				
Kroppsyta = 1,90-2,09 m ²	50	100	2	1
Kroppsyta = 1,70-1,89 m ²	45	90	3	0
Kroppsyta = 1,50-1,69 m ²	40	80	0	2
Kroppsyta = 1,30-1,49 m ²	35	70	1	1
Kroppsyta ≤1,29 m ²	30	60	2	0
Första dosreduktionen^a: till 20 mg/m²				
Kroppsyta ≥2,13 m ²	45	90	3	0
Kroppsyta = 1,88-2,12 m ²	40	80	0	2
Kroppsyta = 1,63-1,87 m ²	35	70	1	1
Kroppsyta = 1,30-1,62 m ²	30	60	2	0
	20	40	0	1

Kroppsyta $\leq 1,29 \text{ m}^2$				
Andra dosreduktionen^a: till 15 mg/m^2				
Kroppsyta $\geq 2,17 \text{ m}^2$	35	70	1	1
Kroppsyta = $1,67-2,16 \text{ m}^2$	30	60	2	0
Kroppsyta = $1,30-1,66 \text{ m}^2$	20	40	0	1
Kroppsyta $\leq 1,29 \text{ m}^2$	15	30	1	0
Beräkna kroppsytan med 2 decimaler. ^a Uttryckt som tegafurinnehåll.				

Justeringar under behandling

Allmänt

Toxicitet p g a administrering av Teysuno ska hanteras med symtomatisk behandling och/eller avbrytande av behandling eller dosreduktion. Patienter som tar Teysuno ska informeras om riskerna och instrueras att omedelbart kontakta sin läkare om måttlig eller svår toxicitet uppstår.

Doser som hoppats över p g a toxicitet ersätts inte och om patienten kräks efter att ha tagit en dos ska denna dos inte ersättas.

När dosen av Teysuno har reducerats ska den inte höjas igen.

Kriterier för dosmodifiering av Teysuno

Dosmodifieringar p g a toxicitet ska ske enligt tabell 1, 3, 4 och 5. Högst 2 dosreduktioner i följd för varje läkemedel, så som beskrivs i tabell 1, kan göras vid toxicitet. Varje dosreduktion leder till

ungefär 20–25% reduktion av dosen. Se tabell 2 för information om antalet Teysuno kapslar som ska administreras för varje dosnivå. Angående minimikriterier för att återuppta behandling med Teysuno, se tabell 6. Dosmodificeringar av Teysuno p g a toxicitet när det används i kombination med cisplatin kan ske på två sätt.

Under en 4-veckors behandlingscykel

Teysuno ska endast ges dag 1 till 21 i varje cykel, d v s behandling ska inte ges dag 22 till 28 i en cykel. Missade behandlingsdagar i en cykel då läkemedlet inte gavs p g a toxicitet ska inte ersättas. Under en behandlingscykel ska dosjustering genomföras för varje enskilt läkemedel som bedöms ha orsakssamband med toxiciteten, om en sådan distinktion kan göras. Om båda läkemedlen bedöms orsaka toxiciteten eller om det inte är möjligt att särskilja dem, så ska dosreduktion genomföras för båda i enlighet med rekommenderat dosreduktionsschema.

Vid initiering av efterföljande behandlingscykler

Om det är indicerat att skjuta upp behandlingen med antingen Teysuno eller cisplatin, ska administrering av båda läkemedlen då skjutas upp tills kraven för att starta om båda har uppfyllts, såvida inte behandlingen med ett av de två läkemedlen har upphört permanent.

Dosmodificeringar av Teysuno p g a biverkningar i allmänhet, med undantag för hematologiska och renala toxiciteter

Tabell 3: Dosreduktionsschema för Teysuno vid behandlingsrelaterade toxiciteter i allmänhet, med undantag för hematologiska och renala toxiciteter

Toxicitetsgrader^a	Förändringar av dosen av Teysuno inom en 21-dagars behandlingscykel	Justering av dosen av Teysuno för nästa dos/nästa cykel
-------------------------------------	--	--

Grad 1		
All förekomst	Behåll behandling på samma dosnivå	Ingen
Grad 2^{b,c}		
All förekomst	Skjut upp behandling till grad 0 eller 1	Ingen
Grad 3 eller högre^c		
Första förekomsten	Skjut upp behandling till grad 0 eller 1	Reducera med 1 dosnivå i förhållande till tidigare nivå
Andra förekomsten	Skjut upp behandling till grad 0 eller 1	Reducera med 1 dosnivå i förhållande till tidigare nivå
Tredje förekomsten	Avbryt behandling	Avbryt behandling
<p>^a Enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0.</p> <p>^b Vid illamående och/eller kräkningar av grad 2 ska den antiemetiska behandlingen optimeras innan behandling med Teysuno skjuts upp.</p> <p>^c Efter den behandlande läkarens bedömning kan patienterna fortsätta med behandling utan dosreduktion eller avbrytande p g a biverkningar (oavsett grad) som bedöms ha låg sannolikhet för att bli allvarliga eller livshotande (t ex alopeci, förändringar i sexuell funktion och torr hud).</p>		

Dosmodificeringar p g a renala toxiciteter

Kreatininclearance (CrCl) måste bestämmas för varje cykel före behandlingsstart dag 1.

Tabell 4: Dosmodificeringar av Teysuno och cisplatin relaterade till kreatininclearancevärden i början av en behandlingscykel

Kreatininclearance	Modificering av dosen av Teysuno vid start av behandlingscykeln	Modificering av dosen av cisplatin vid start av behandlingscykeln
≥50 ml/min	Ingen dosmodificering	Ingen dosmodificering
30-49 ml/min	Börja behandling med dosen reducerad en nivå	Börja cisplatinbehandling med 50% dosreduktion i förhållande till den tidigare cykeln
<30 ml/min ^a	Skjut upp behandling tills kriteriet (≥30 ml/min) för att återuppta behandling uppfyllts och starta därefter behandling med dosen reducerad en nivå	Skjut upp cisplatinbehandling tills kriteriet (≥30 ml/min) för att återuppta behandling uppfyllts och starta därefter behandling med 50% dosreduktion i förhållande till den tidigare behandlingscykeln
<p>^a Teysuno-behandling rekommenderas inte för patienter med CrCl <30 ml/min såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna. Se "<i>Dosmodificeringar för speciella populationer / Nedsatt njurfunktion</i>" för vägledning.</p>		

Dosmodificeringar p g a hematologiska toxiciteter

Tabell 5: Hematologiska toxiciteter som medför att behandling med Teysuno ska skjutas upp

Enheter	Neutrofiler	Trombocyter	Hemoglobin	Modifiering av dosen av Teysuno
IE	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Skjut upp behandling tills kriteriet för att återuppta behandling uppfyllts (se tabell 6) och återuppta därefter behandling med dosen reducerad en nivå.

Kriterier för att återuppta behandling med Teysuno

Tabell 6: Minimikriterier för att återuppta behandling med Teysuno efter att den skjutits upp på grund av toxicitet

Icke-hematologiska	Hematologiska
Utgångsvärde eller grad 1	Trombocytantal $\geq 100 \times 10^9/l$
Beräknad kreatininclearance ≥ 30 ml/min ^a	Neutrofiler $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobin $\geq 6,2$ mmol/l
CrCl måste beräknas i början av varje cykel innan behandling med Teysuno påbörjas dag 1.	

^a Teysuno-behandling rekommenderas inte för patienter med CrCl <30 ml/min såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna. Se "*Dosmodificeringar för speciella populationer / Nedsatt njurfunktion*" för vägledning.

Dosmodificeringar för speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl 51–80 ml/min). Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se under Farmakokinetik).

Måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–50 ml/min). Rekommenderad standarddos hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion är 20 mg/m² 2 gånger dagligen (uttryckt som tegafurinneåll) (se under Biverkningar och Farmakokinetik).

Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min. Även om den dagliga exponeringen för 5-FU kan förväntas vara ungefär densamma hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som får en dos på 20 mg/m² 1 gång dagligen som hos patienter med normal njurfunktion som får 30 mg/m² 2 gånger dagligen (se under Farmakokinetik), rekommenderas inte användning av Teysuno på grund av möjligheten för högre incidens av biverkningar relaterade till störningar i blodet och lymfsystemet, såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna (se under Varningar och försiktighet och Biverkningar). Uppgifter finns inte om användning av Teysuno hos patienter med njursjukdom i slutfasen som kräver dialys (se under Kontraindikationer).

Äldre

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter som är 70 år eller äldre (se under Biverkningar).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se under Farmakokinetik).

Etnicitet

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter med asiatisk etnicitet (se under Farmakokinetik).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Teysuno för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Teysuno ska därför inte ges till barn eller ungdomar yngre än 18 år.

Administreringsätt

Kapslarna ska tas via munnen med vatten minst 1 timme före eller 1 timme efter måltid (se under Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

Dosbegränsande toxiciteter omfattar diarré och dehydrering. De flesta biverkningar är reversibla och kan behandlas med symptomatisk terapi, doseringsavbrott och dosreduktioner.

Benmärgssuppression

Behandlingsrelaterad benmärgssuppression, inklusive neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi och pancytopeni, har rapporterats hos patienter som behandlats med Teysuno i kombination med cisplatin. Patienter med lågt antal vita blodkroppar ska noggrant övervakas med avseende på infektion och risk för andra komplikationer av neutropeni och behandlas så som medicinskt indicerat (t ex med antibiotika, granulocyt-kolonistimulerande faktor [G-CSF]). Patienter med lågt antal trombocyter har ökad risk för blödningar och ska noggrant övervakas. Dosen ska modifieras såsom rekommenderas under Dosering.

Återaktivering av hepatit B

Administrering av Teysuno hos hepatit B -virusbärare, HBc-antigen-negativa och HBc-antikroppspositiva patienter eller HBs-antigen-negativa och HBs-antikroppspositiva patienter kan leda till återaktivering av hepatit B.

Patienter bör testas för HBV-infektion innan behandling med Teysuno sätts in. Experter på leversjukdom och behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandlingen initieras hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive patienter med aktiv sjukdom) och för patienter som testar positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som kräver behandling med Teysuno ska övervakas noga för tecken och symptom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen, och uppföljande övervakning med leverfunktionstester eller virusmarkörer rekommenderas.

Diarré

Patienter med diarré bör noggrant övervakas och ges vätske- och elektrolytersättning om de blir dehydrerade. Profylaktisk behandling mot diarré bör ges så som indicerat.

Standardbehandling mot diarré (t ex loperamid) och intravenösa vätskor/elektrolyter ska initieras tidigt om diarré uppstår.

Uppskjutande/justering av dos ska ske vid förekomst av diarré av grad 2 eller högre om symtomen kvarstår trots adekvat behandling.

Dehydrering

Dehydrering och eventuella associerade elektrolytrubbningar bör förebyggas eller korrigeras vid uppkomst. Patienter med anorexi, asteni, illamående, kräkningar, diarré, stomatit och gastrointestinal

obstruktion ska noggrant övervakas med avseende på tecken på dehydrering. Dehydrering ska behandlas aggressivt med rehydrering och andra lämpliga åtgärder. Om dehydrering av grad 2 (eller högre) inträffar ska behandlingen omedelbart uppskjutas och dehydreringen korrigeras. Behandlingen ska inte återupptas förrän dehydrering och dess bakomliggande orsaker har korrigerats eller adekvat kontroll har uppnåtts. Dosmodificeringar ska vid behov tillämpas för den framkallade biverkningen (se under Dosering).

Renal toxicitet

Behandling med Teysuno i kombination med cisplatin kan vara förknippad med en övergående sänkning i glomerulär filtreringshastighet främst orsakad av prerenala faktorer (t ex dehydrering, elektrolytobalans osv.). Biverkningar av grad 3 eller högre, såsom ökad kreatininnivå i blodet, minskad kreatininclearance, toxisk nefropati och akut njursvikt har alla rapporterats hos patienter som fått Teysuno i kombination med cisplatin (se under Biverkningar). För att upptäcka tidiga förändringar i njurfunktion under behandling ska njurparametrar noggrant övervakas (t ex serumkreatinin, CrCl). Om sänkt glomerulär filtreringshastighet observeras, ska dosen av Teysuno och/eller cisplatin justeras enligt tabell 4 och lämpliga stödåtgärder vidtas (se under Dosering).

Dehydrering och diarré kan öka risken för renal toxicitet med cisplatin. Hyperhydrering (forcerad diures) ska administreras i enlighet med Fasstexten för cisplatin för att minska risken för renal toxicitet i samband med cisplatinbehandling.

Gimeracil ökar exponeringen för 5-fluoruracil (5-FU) genom att hämma DPD, det primära enzymet för metabolisering av 5-FU. Gimeracil elimineras främst via njurarna (se under Farmakokinetik); hos patienter med njurinsufficiens minskar därför njurclearance av

gimeracil och följaktligen ökar exponeringen för 5-FU. Behandlingsrelaterade toxiciteter kan förväntas öka när exponeringen för 5-FU ökar (se under Farmakokinetik).

Kraftigt nedsatt njurfunktion

Behandling med Teysuno rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion p g a möjligheten för högre incidens av biverkningar relaterade till störningar i blodet och lymfsystemet och möjligheten för högre än väntad exponering för 5-FU p g a varierande njurfunktion hos dessa patienter, såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna (se under Dosering, Biverkningar och Farmakokinetik).

Okulär toxicitet

De vanligaste behandlingsrelaterade okulära störningarna hos patienter i studier i Europa/USA (EU/USA), vilka behandlats med Teysuno i kombination med cisplatin var lakrimala störningar (8,8%), däribland ökad tårproduktion, torra ögon och förvärvad dakryostenos (se under Biverkningar).

De flesta okulära reaktioner försvinner eller förbättras genom uppskjutning av behandlingen med läkemedlet och insättning av lämplig behandling (instillering av artificiella tårar, antibiotikainnehållande ögondroppar, implantation av glas- eller silikonrör i tårpunkterna eller tårkanalerna och/eller användning av glasögon istället för kontaktlinser). Ansträngningar bör göras för att säkerställa tidig upptäckt av okulära reaktioner, däribland tidig oftalmologisk konsultation i händelse av ihållande eller synreducerande okulära symtom såsom tårflöde eller hornhinnesymtom.

Se Fasstexten för cisplatin avseende ögonstörningar som observerats vid behandling med cisplatin.

Antikoagulationsmedel innehållande kumarinderivat

Patienter som får oral antikoagulationsbehandling med kumarinderivat måste få sitt antikoagulationssvar (INR [International Normalized Ratio] för protrombintid eller protrombintid [PT]) noggrant övervakat och dosen av antikoagulationsmedel justerad i enlighet därmed (se under Interaktioner). Användning av antikoagulationsmedel med kumarinderivat i kliniska prövningar har varit förknippad med förhöjt INR och gastrointestinala blödningar, blödningstendens, hematuri och anemi hos patienter som fått behandling med Teysuno.

Brivudin

Brivudin får inte administreras samtidigt med Teysuno. Dödsfall har rapporterats till följd av läkemedelsinteraktion med kapecitabin. Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med brivudin och behandlingsstart med Teysuno. Behandling med brivudin kan starta 24 timmar efter sista dosen med Teysuno (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner). Vid händelse av oavsiktlig administrering av brivudin hos patienter som behandlas med Teysuno ska effektiva åtgärder vidtas för att minska toxiciteten av Teysuno. Omedelbar inläggning på sjukhus rekommenderas. Alla åtgärder ska vidtas för att förhindra systemiska infektioner och uttorkning.

DPD-inducerare

Om en DPD-inducerare ges tillsammans med Teysuno, kanske exponeringen för 5-FU inte uppnår effektiv nivå. Eftersom inga DPD-inducerare för närvarande är kända, kan interaktionen mellan en DPD-inducerare och Teysuno inte utvärderas.

Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

Teysuno har inte studerats hos magsäckscancerpatienter med MSI. Sambandet mellan 5-FU-känslighet och MSI hos patienter med magsäckscancer är oklart och sambandet mellan Teysuno och MSI vid magsäckscancer är inte känt.

Glukos-/galaktasintolerans/-malabsorption

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Andra orala fluoropyrimidiner

Det finns inga tillgängliga kliniska prövningar som jämför Teysuno med andra orala 5-FU-substanser. Därför kan inte Teysuno användas som ersättning för andra orala 5-FU-läkemedel.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på vuxna eller pediatrika patienter.

Brivudin

En kliniskt signifikant interaktion mellan brivudin och fluoropyrimidiner (t.ex. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur) har beskrivits, i vilken brivudin hämmar dihydropyrimidin dehydrogenas. Denna interaktion, som leder till ökad fluoropyrimidin-toxicitet, är potentiellt dödlig. Därför får inte brivudin administreras samtidigt med Teysuno (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med

brivudin och behandlingsstart med Teysuno. Behandling med brivudin kan starta 24 timmar efter den sista dosen med Teysuno.

Andra fluoropyrimidiner

Samtidig administrering av andra fluoropyrimidiner såsom kapecitabin, 5-FU, tegafur eller flucytosin kan leda till additiva biverkningar och är kontraindicerat. Minst 7 dagars washout-period rekommenderas mellan administrering av Teysuno och andra fluoropyrimidiner. Den washout-period som beskrivs i Fasstexten för andra läkemedel innehållande fluoropyrimidiner ska följas om Teysuno ska administreras efter andra läkemedel innehållande fluoropyrimidiner.

CYP2A6-hämmare

Eftersom CYP2A6 är det viktigaste enzymet för omvandlingen av tegafur till 5-FU, bör samtidig administrering av en känd CYP2A6-hämmare och Teysuno undvikas, eftersom effekten av Teysuno kan reduceras (se under Farmakokinetik).

Folinat/folinsyra

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av folinsyra och Teysuno i kombination med cisplatin. Metaboliter av folinat/folinsyra bildar dock en ternär struktur med tymidylatsyntas och fluordeoxiuridinmonofosfat (FdUMP), vilket kan öka cytotoxiciteten hos 5-FU. Försiktighet rekommenderas, eftersom folinsyra är känd för att öka aktiviteten hos 5-FU.

Nitroimidazoler, inklusive metronidazol och misonidazol

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av nitroimidazoler och Teysuno i kombination med cisplatin. Nitroimidazoler kan dock reducera clearance av 5-FU och därmed

öka plasmanivåerna av 5-FU. Försiktighet bör iakttas, eftersom samtidig administrering kan öka toxiciteten hos Teysuno.

Metotrexat

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av metotrexat och Teysuno i kombination med cisplatin.

Polyglutamerat metotrexat hämmar dock tymidylatsyntas och dihydrofolatreduktas, vilket kan öka cytotoxiciteten hos 5-FU.

Försiktighet bör iakttas, eftersom samtidig administrering kan öka toxiciteten hos Teysuno.

Klozapin

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av klozapin och Teysuno i kombination med cisplatin. På grund av möjliga additiva farmakodynamiska effekter (myelotoxicitet) bör dock försiktighet iakttas, eftersom samtidig administrering kan öka risken för och svårighetsgraden av hematologisk toxicitet hos Teysuno.

Cimetidin

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av cimetidin och Teysuno i kombination med cisplatin. Samtidig administrering kan dock minska clearance och därmed öka plasmanivåerna av 5-FU. Försiktighet bör iakttas, eftersom samtidig administrering kan öka toxiciteten hos Teysuno.

Antikoagulationsmedel innehållande kumarinderivat

Aktiviteten hos ett antikoagulationsmedel innehållande kumarinderivat ökades av Teysuno. Försiktighet bör iakttas, eftersom samtidig administrering av Teysuno och antikoagulationsbehandling med kumarin kan öka risken för blödningar (se under Varningar och försiktighet).

Fenytoin

Fluoropyrimidiner kan öka fenytoinkoncentrationen i plasma när det ges tillsammans med fenytoin och orsaka fenytointoxicitet. Täta kontroller av blod-/plasmanivåerna av fenytoin rekommenderas om Teysuno och fenytoin ges samtidigt. Om det är indicerat, bör dosen av fenytoin justeras i enlighet med Fasstexten för fenytoin. Om fenytointoxicitet utvecklas, ska lämpliga åtgärder vidtas.

Övriga

Baserat på icke-kliniska data kan allopurinol minska antitumoraktiviteten p g a att fosforyleringen av 5-FU hämmas. Därför bör samtidig administrering av Teysuno undvikas.

Föda

Administrering av Teysuno i samband med måltid minskade exponeringen för oteracil och gimeracil, med mer uttalad effekt för oteracil än för gimeracil (se under Farmakokinetik). Teysuno ska tas med vatten minst 1 timme före eller 1 timme efter måltid (se under Dosering).

Graviditet

Kategori D.

Teysuno är kontraindicerat under graviditet (se under Kontraindikationer). Några fallrapporter om fosteravvikelser har förekommit. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Liksom andra fluoropyrimidiner orsakade Teysuno embryoletalitet och teratogenicitet hos djur (se under Prekliniska uppgifter). Om patienten blir gravid under tiden hon får Teysuno ska behandlingen avbrytas och den potentiella risken för fostret förklaras. Genetisk rådgivning ska övervägas.

Fertila kvinnor ska informeras om att inte bli gravida under behandling med detta läkemedel.

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska informeras om att inte bli gravida under behandling med detta läkemedel. Preventivmedel måste användas av både manliga och kvinnliga patienter under och upp till 6 månader efter avslutad behandling med Teysuno.

Se Fasstexten för cisplatin angående effekterna av cisplatin på graviditet.

Amning

Grupp IVa.

Teysuno är kontraindicerat under amning (se under Kontraindikationer). Det är okänt om Teysuno eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att Teysuno eller dess metaboliter utsöndras i mjölk (angående detaljer se under Prekliniska uppgifter).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Amning måste avbrytas under behandling med Teysuno.

Se Fasstexten för cisplatin angående effekterna av cisplatin vid amning.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekten av Teysuno i kombination med cisplatin på human fertilitet. Icke-kliniska studier visade att Teysuno inte tycktes påverka fertiliteten hos han- eller honråttor (se under Prekliniska uppgifter).

Se Fasstexten för cisplatin angående effekterna av cisplatin på fertilitet.

Trafik

Teysuno har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom trötthet, yrsel, dimsyn och illamående är vanliga biverkningar av Teysuno i kombination med cisplatin.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Den totala säkerhetsprofilen för Teysuno i kombination med cisplatin baseras främst på kliniska studiedata från 593 patienter med avancerad magsäckscancer, vilka behandlades med denna regim. Dessutom finns det erfarenhet efter marknadsföring från över 866 000 asiatiska (främst japanska) patienter.

Hos 593 patienter som behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin var de vanligaste allvarliga biverkningarna (grad 3 eller högre med en frekvens på minst 10%) neutropeni, anemi och trötthet.

Tabell över biverkningar

Följande rubriker används för att klassificera biverkningarna efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvenserna mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar baseras på 593 patienter som behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin i kliniska prövningar. Frekvenserna av medicinskt relevant sällsynta och mycket sällsynta biverkningar beräknas från övervakning efter

marknadsföring av 866 000 patienter i Asien (främst Japan), vilka behandlats med Teysunobaserad terapi. Varje term presenteras endast i sin vanligaste kategori. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 7: Rapporterade biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad i varje frekvensgrupp

Organsystem^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
Infektioner och infestationer			Neutropen sepsis, septisk chock, sepsis, infektion, pneumoni, bakteriemi, luftvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, akut pyelonefrit, urinvägsinfektion, faryngit, nasofaryngit, rinit, tandinfektion, candidiasis,	Återaktivering av hepatit B

Organsystem^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
			oral herpes, paronyki, furunkel	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Tumörblödning, cancersmärta	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni	Neutropen feber, lymfopeni	Pancytopeni, förlängd protrombintid, ökad INR (International Normalised Ratio), hypoprotrombinemi, förkortad protrombintid, granulocytos, leukocytos, eosinofili, lymfocytos, minskat antal	Disseminerad intravaskulär koagulation

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
			monocyter, ökat antal monocyter, trombocytomi	
Immunsystemet			Överkänslighet	
Endokrina systemet			Adrenal blödning	
Metabolism och nutrition	Anorexi	Dehydrering, hypokalemi, hyponatremi, hypokalcemi, hypomagnesemi, hypoalbuminemi, hyperkalemi	Hyperglykemi, ökad nivå av alkaliskt fosfat i blodet, ökad nivå av laktatdehydrogenas i blodet, hypofosfate mi, hypermagnesiemi, gikt, hypoproteinemi, hyperglobulinemi, hyperlipidem	

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
			i, minskat oralt intag	
Psykiska störningar		Sömnlöshet	Förvirrings- tillstånd, rastlöshet, personlighet sstörning, hallucination , ångest, depression, minskad libido, sexuell hämning	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati	Yrsel, huvudvärk, dysgeusi	Cerebrovaskulär händelse, cerebellär infarkt, cerebrovaskulär störning, konvulsion, ischemisk stroke, synkope, hemipares, afasi, ataxi,	Leukoencefalopati, anosmi

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
			metabolisk encefalopati, medvetande förlust, akustikusneurit, minnesförsämring, balansrubbnings, somnolens, tremor, ageusi, parosmi, brännande känsla, formikation	
Ögon		Synstörning, lakrimal störning, konjunktivit, korneapåverkan ^b	Ögonallergi, ögonlocksptos, ögonlockserytem	
Öron och balansorgan		Hörselnedsättning, dövhet	Vertigo, täppta öron, öronobehag	
Hjärtat			Hjärtsvikt, akut	

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
			myokardinfarkt, perikardiell utgjutning, förmaksflimmer, angina pectoris, hjärtflimmer, takykardi, palpitationer ,	
Blodkärl		Hypotoni, djup ventrombos, hypertoni	Trombos i höftartär, hypovolemisk chock, arteriell trombos i extremiteter, trombos, rodnad, trombos i bäckenven, tromboflebit, flebit, ytlig flebit, ortostatisk hypotoni, hematom,	

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
			hyperemi, blodvallning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, epistaxis, hicka, hosta	Lungemboli, blödningar i luftvägarna, ansträngning sdyspné, faryngolaryngeal smärta, rinorré, faryngealt erytem, allergisk rinit, dysfoni, produktiv hosta, nästäppa	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning	Gastrointestinal blödning, stomatit, gastrointestinal inflammation, flatulens, buksmärta, dysfagi, obehag i buken,	Gastrointestinal perforation, esofagit, gastrointestinal infektion, ileus, gastrointestinal obstruktion, ascites, läpp	Akut pankreatit

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
		dyspepsi, torr mun	ödem, esofagusspas m, magsår, gastroesofag al refluxsjukdo m, refluxgastrit, retroperitone al fibros, gastrointesti nal störning, anal blödning, hemorrojder, hypersekreti on av saliv, ulkning, salivkörtelst örning, keilit, aerofagi, eruktation, glossodyn i, oral smärta, sköra tänder	
Lever och gallvägar		Hyperbilirubi nemi, ökad nivå av	Onormalt leverfunktion stest, ökad	Akut leversvikt

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
		alaninamino-transferas, ökad nivå av aspartataminotransferas	nivå av gammaglutamyltransferas	
Hud och subkutan vävnad		Hand-fot syndrom, utslag, hyperpigmentering av huden, torr hud, klåda, alopeci	Exfoliativa utslag, hudexfoliation, nekrolytiskt migratoriskt erytem, blodblåsor, allergisk dermatit, hudreaktion, akneliknande dermatit, erytem, ökad tendens att få blåmärken, purpura, hyperhidros, nattsvettningar,	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighetsreaktion, nagelbesvär

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
			nagelatrofi, pigmentering gsrubbing, missfärgad hud, hypertrikos	
Muskulo-skeletal systemet och bindväv		Muskuloskeletal smärta	Muskelkramper, artralgi, extremitetssmärta, ryggsmärta, nacksmärta, skelettsmärta, ledsvullnad, obehag i extremiteterna, spända muskler, muskelsvaghet	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Njursvikt, ökad kreatininnivå i blodet, minskad glomerulär filtreringshastighet	Toxisk nefropati, oliguri, hematuri, nedsatt njurfunktion, pollakiuri,	

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
		tighet, ökad ureanivå i blodet	ökad kreatininnivå i blodet, minskad kreatininnivå i blodet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektildysfunktion, ömma bröst, smärta i bröstvårtorna	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, asteni	Slemhinneinflammation, pyrexia, minskad vikt, perifert ödem, frossbrytningar	Flerorgansvikt, försämrat allmäntillstånd, smärta, ödem, smärta i bröstkorgen, obehag i bröstkorgen, allmänt ödem, ansiktsödem, lokal svullnad, lokalt ödem, viktökning,	

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
			tidig mättnad, köldkänsla, reaktion vid injektionsstället, sjukdomskänsla	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Kontusion, medicineringsfel	
<p>^a Biverkningar i organsystemklassen Undersökningar har omfördelats till kliniskt lämpliga organsystemklasser med avseende på deras målorgan. Olika MedDRA-termer som ansågs vara kliniskt likartade har samlats i en enda term.</p> <p>^binkl. korneal epiteldefekt, korneaerosion, kornealesion, korneagrömsling, korneaperforation, keratit, punktkeratit, ulcerös keratit, Limbal stamcellsbrist, reducerad synskärpa, synförsämring, dimsyn.</p>				

Andra kliniska studier med Teysuno i kombination med cisplatin
Även om studier på Teysuno i kombination med cisplatin, vilka genomfördes i Japan, använde doser och doseringsscheman som skiljde sig från denna regim var säkerhetsprofilen från dessa

studier likartad och de vanligaste toxiciteterna var hematologiska och gastrointestinala biverkningar, trötthet och anorexi.

Erfarenhet efter marknadsföring från övervakning av patienter med magsäckscancer

Säkerhetsprofilen för Teysuno i en observationsstudie efter marknadsföring i Japan på 4 177 patienter som behandlades med Teysuno för avancerad magsäckscancer var generellt likartad den som sågs med denna regim i de japanska registreringsstudierna (d v s de främsta toxiciteterna var leukocytopeni, anorexi och illamående/kräkningar).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Okulär toxicitet

Termerna för behandlingsrelaterade okulära toxiciteter har kombinerats enligt följande. Den enda biverkningen av grad 3 eller högre var reducerad synskärpa.

Synstörningar omfattar biverkningarna dimsyn, diplopi, fotopsi, reducerad synskärpa och blindhet.

Lakrimal störning omfattar biverkningarna ökad tårproduktion, torra ögon och förvärvad dakryostenos.

Ögonstörningar omfattar biverkningarna ögonklåda, okulär hyperemi, ögonirritation, ögonbesvär och främmandekroppskänsla i ögonen.

Neuropati

Central och perifer neuropati har rapporterats hos patienter som behandlats med Teysuno i kombination med cisplatin. Termen perifer neuropati omfattar följande rapporterade biverkningar: perifer sensorisk neuropati, parestesi, hypestesi, perifer neuropati, polyneuropati, neurotoxicitet och dysestesi.

Speciella populationer

Äldre (se under Dosering)

Jämförelse av säkerheten mellan 71 patienter ≥ 70 år (äldre) och 450 patienter yngre än 70 år, vilka behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin i FLAGS-studien visade att incidensen av alla biverkningar av grad 3 eller högre (62% mot 52%), alla allvarliga biverkningar (30% mot 19%) och frekvensen av för tidigt avbrytande på grund av biverkningar från både Teysuno och cisplatin (21% mot 12%) föreföll vara högre hos patienter som var ≥ 70 år. En populationsfarmakokinetisk analys visade att exponeringen för 5-FU också tenderade att öka med åldern, men ökningen låg inom intervallet för individuell variation. Dessa förändringar med åldern var relaterade till förändringar i njurfunktion mätt med kreatininclearance (se under Farmakokinetik).

Kön

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet mellan män (n=382) och kvinnor (n=139) i FLAGS-studien.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se under Dosering, Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik)

Jämförelse av 218 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion vid studiestart (CrCl 51–80 ml/min) med 297 patienter med normal njurfunktion vid studiestart (CrCl > 80 ml/min), vilka behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin i FLAGS-studien, indikerade att det inte fanns några kliniskt signifikanta skillnader i säkerhet mellan patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion.

I en studie som genomfördes på patienter med nedsatt njurfunktion var de vanligaste rapporterade biverkningarna diarré (57,6%), illamående (42,4%), kräkningar (36,4%), trötthet (33,3%) och anemi (24,2%). I denna studie behandlades 7 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med Teysuno 20 mg/m^2 2 gånger dagligen, medan 7 patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion fick Teysuno 20 mg/m^2 1 gång dagligen. Inga dosbegränsande

toxiciteter observerades under behandlingscykel 1 hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion. Incidensen av biverkningar relaterade till störningar i blodet och lymfsystemet som observerades under alla behandlingscykler hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion var 28,6% och hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion 44,4%. Dosen för en av patienterna i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion minskades till 13,2 mg/m² 1 gång dagligen i början av behandlingscykel 12 på grund av en biverkning (grad 2 diarré) under behandlingscykel 11.

Pediatrik population

Inga studier har genomförts med Teysuno ensamt eller i kombination med cisplatin hos pediatrika patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Den högsta singeldosen av Teysuno var 1 400 mg; denna patient utvecklade leukopeni (grad 3). Rapporterade tecken på akut överdosering omfattar illamående, kräkningar, diarré, mukositt, gastrointestinal irritation, blödningar, benmärgsdepression och andningssvikt. Medicinsk behandling av överdosering bör omfatta sedvanlig terapeutisk och medicinsk stödbehandling i syfte att

korrigera de aktuella kliniska manifestationerna och förhindra deras möjliga komplikationer.

Det finns ingen känd antidot vid överdosering.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Teysono är ett oralt läkemedel mot cancer som innehåller fluoropyrimidin. Det är en fast doskombination av 3 aktiva substanser, tegafur, som efter absorption omvandlas till anticancersubstansen 5-FU i kroppen, gimeracil, en dihydropyrimidin dehydrogenas - (DPD) hämmare för att hindra degradation av 5-FU av kroppen, och oteracil, en orotatfosforibosyltransferashämmare som minskar aktiviteten hos 5-FU i normal gastrointestinal mukosa. Kombinationen tegafur, gimeracil och oteracil gavs molarförhållandet 1:0,4:1 som optimum för att bibehålla exponeringen för 5-FU och därmed upprätthålla antitumöraktiviteten, samtidigt som den toxicitet som är förknippad med 5-FU ensamt reducerades.

Tegafur är en prodrug till 5-FU med god oral biotillgänglighet. Efter oral administrering omvandlas tegafur successivt till 5-FU *in vivo*, främst genom CYP2A6-enzymaktivitet i levern. 5-FU metaboliseras av leverenzymet DPD. 5-FU aktiveras inuti cellerna genom fosforylering till sin aktiva metabolit, 5-fluordeoxiuridinmonofosfat (FdUMP). FdUMP och reducerat folat binds till tymidylsyntas, vilket leder till bildning av ett ternärt komplex som hämmar DNA-syntesen. Dessutom införlivas 5-fluoruridintrifosfat (FUTP) i RNA, vilket medför att RNA-funktioner störs.

Gimeracil hämmar metabolismen av 5-FU genom att reversibelt och selektivt hämma DPD, det huvudsakliga metaboliska enzymet för 5-FU, så att högre plasmakoncentrationer av 5-FU uppnås vid administrering av en lägre dos av tegafur.

Efter oral administrering distribuerades oteracil i högre koncentrationer i normal vävnad i magtarmkanalen, medan betydligt lägre koncentrationer observerades i blod och tumörvävnad i djurstudier.

Farmakodynamiska effekter

I en dosupptrappingsstudie som jämförde tolerabiliteten av 5-FU i Teysuno och tegafur + gimeracil (ingen oteracil) kunde dosnivån 25 mg/m² inte uppnås i frånvaro av oteracil på grund av förekomsten av dosbegränsande toxiciteter (diarré av grad 3 hos 2 patienter, och hjärt- och andningsstillestånd hos 1 patient) i behandlingsarmen med tegafur + gimeracil. Den farmakokinetiska profilen för 5-FU var likartad i närvaro och i frånvaro av oteracil.

Genomsnittliga värden för maximal plasmakoncentration (C_{max}) och ytan under koncentration-tidskurvan (AUC) för 5-FU var ungefär 3 gånger högre efter administrering av Teysuno än efter administrering av enbart tegafur, trots 16 gånger lägre dos av Teysuno (50 mg tegafur) jämfört med tegafur ensamt (800 mg), och det tillskrivs gimeracils hämning av DPD. Maximal uracilkoncentration i plasma observerades vid 4 timmar med en återgång till utgångsnivåer inom ungefär 48 timmar efter dosering, vilket indikerar reversibilitet av gimeracils DPD-hämning.

En studie på effekten av Teysuno på kardiell repolarisation, vilken genomfördes på patienter med avancerad cancer, motsvarade definitionen för en negativ studie enligt ICH (International Conference on Harmonisation)-riktlinjer. Inga konsekventa samband sågs mellan absoluta värden för QTcF-intervall eller förändring från utgångsvärden och maximal plasmakoncentration av Teysunos komponenter.

Klinisk effekt och säkerhet

En fas I-studie fastställde nuvarande regim genom att utvärdera kohorter av Teysuno och cisplatin på 30 mg/m² och 60 mg/m²

(observerade dosbegränsande toxiciteter var trötthet, samt diarré och dehydrering); 25 mg/m² och 60 mg/m²; samt 25 mg/m² och 75 mg/m². Trots avsaknaden av dosbegränsande toxiciteter i den sista kohorten höjdes inte dosen av cisplatin över 75 mg/m².

I fas III-studien FLAGS fanns det inget märkbart samband mellan AUC för 5-FU (Teysuno/cisplatin-armen) och koncentration av 5-FU (5-FU/cisplatin-armen) under cykel 1 och effektresultat för total överlevnad eller progressionsfri överlevnad (PFS).

En fas I-studie genomfördes för utvärdering av farmakokinetiken för

Teysunos komponenter och deras metaboliter hos cancerpatienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. I denna studie mättes antitumöraktiviteten efter bästa totala tumörrespons. De flesta patienter (70,4%) hade Stabil Sjukdom som bästa respons (baserad på Forskarens utvärdering enligt RECIST-kriterier) och 29,6% av patienterna Progredierande Sjukdom som sin bästa totalrespons. Inga dosbegränsande toxiciteter observerades under den första behandlingscykeln.

Avancerad magsäckscancer

Data från en multinationell (undantagande Asien), randomiserad, kontrollerad, öppen klinisk multicenterstudie i fas III (FLAGS) stödjer användningen av Teysuno i kombination med cisplatin för behandling av patienter med avancerad magsäckscancer. I denna studie randomiserades 521 patienter till behandling med Teysuno (25 mg/m² oralt 2 gånger dagligen i 21 dagar, följt av 7 dagars viloperiod) och cisplatin (75 mg/m² som intravenös infusion 1 gång var 4:e vecka); och 508 patienter randomiserades till behandling med 5-FU (1 000 mg/m²/24 timmar som kontinuerlig intravenös

infusion dag 1 till och med dag 5, upprepad var 4:e vecka) och cisplatin (100 mg/m² som en intravenös infusion dag 1, upprepad var 4:e vecka). Patientkaraktäristika anges i tabell 8.

Tabell 8: Demografi och utgångskaraktäristika för patienter i FLAGS-studien

	Teysuno + cisplatin 75 mg/m² (n=521)	5-FU + cisplatin 100 mg/m² (n=508)
Kön, n (%)		
Man	382 (73)	347 (68)
Kvinna	139 (27)	161 (32)
Ålder, år		
Median (spridning)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Etnicitet, n (%)		
Vit		
Svart eller afroamerikan		
Asiat	447 (86)	438 (86)
Nordamerikansk indian eller alaskainuit	5 (1,0)	7 (1,4)
Övriga	4 (0,8)	4 (0,8)
	4 (0,8)	6 (1,2)
	61 (12)	53 (10)
Funktionsstatus enligt ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Placering av primär lesion, n (%)		
Magsäck		

Gastroesofagal förbindelse	438 (84)	417 (82)
Båda	82 (16)	88 (17)
	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatisk sjukdom, n (%)		
≥2 metastatiska platser	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

När det gäller det primära resultatmåttet total överlevnad var Teysono i kombination med cisplatin inte sämre än 5-FU i kombination med cisplatin (se tabell 9). Vid tidpunkten för primär analys var mediantiden för uppföljning av total överlevnad 18,3 månader i den fullständiga analysserien.

Tabell 9: Total överlevnad och progressionsfri överlevnad i FLAGS

		Teysono + cisplatin		5-FU + cisplatin	
Resultatm ått Population	n	Mediantid [95% KI], månader	n	Mediantid [95% KI], månader	Riskkvot [95% KI]
Total överlevnad					
ITT (Intent-to-treat)	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Fullständig analysserie	521	8,6 [7,9; 9,5)	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Progressionsfri överlevnad					
	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

Fullständig analysserie					
-------------------------	--	--	--	--	--

CI = confidence interval: Fullständig analysserie = alla randomiserade, behandlade patienter som analyserats så som bestämts (primär analyspopulation)

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för Teysuno för alla grupper av den pediatrika populationen för adenokarcinom i magsäcken (se under Dosering för information om pediatrik användning).

Farmakokinetik

Farmakokinetiken för singeldos och multipeldoser av Teysuno i kombination med cisplatin utvärderades i 3 studier. Ytterligare 18 farmakokinetiska studier genomfördes genom att använda relevant regim som monoterapi. Alla studier genomfördes på cancerpatienter.

Absorption

Efter administrering av en singeldos på 50 mg Teysuno (uttryckt som tegafurinneåll) till människa (ungefär 30 mg/m² baserat på en kroppsytta på 1,56–2,10 m² för en typisk patient; n=14) var medianvärdet för T_{max} för Teysunos komponenter tegafur, gimeracil och oteracil 0,5, 1,0 respektive 2,0 timmar, och medelvärdet ± standardavvikelsen (SD) för AUC_{0-inf} och C_{max} var 14 595 ± 4 340 ng×timme/ml och 1 762 ± 279 ng/ml för tegafur, 1 884 ± 640 ng×timme/ml och 452 ± 102 ng/ml för gimeracil, 556 ± 281 ng×timme/ml och 112 ± 52 ng/ml för oteracil. Medianvärdet för T_{max} för 5-FU var 2,0 timmar och medelvärdet för AUC_{0-inf} och C

C_{max} var 842 ± 252 ng×timme/ml och 174 ± 58 ng/ml. Nivåerna av tegafur, gimeracil, oteracil och 5-FU var kvantifierbara till och med 10 timmar efter dosering. Efter administrering av doser på 30 mg/m² uppnås steady-state-förhållanden för tegafur, gimeracil, och oteracil senast dag 8.

Efter administrering av multipeldoser (30 mg/m², uttryckt som tegafurinnehåll, 2 gånger dagligen i 14 dagar; n=10) var medianvärdet för T_{max} för tegafur, gimeracil och oteracil 0,8, 1,0 respektive 2,0 timmar, och motsvarande medelvärde \pm SD för AUC_(0-12h) och C_{max} var $19\,967 \pm 6\,027$ ng×timme/ml och $2\,970 \pm 852$ ng/ml för tegafur, $1\,483 \pm 527$ ng×timme/ml och 305 ± 116 ng/ml för gimeracil och 692 ± 529 ng×timme/ml och 122 ± 82 ng/ml för oteracil. Medianvärdet för T_{max} för 5-FU var 2,0 timmar och medelvärdet för AUC_{0-inf} och C_{max} var 870 ± 405 ng×timme/ml respektive 165 ± 62 ng/ml.

Administrering av Teysuno vid födointag minskade AUC_{0-inf} för oteracil med ungefär 71% och för gimeracil med ungefär 25% jämfört med administrering vid fasta. Samtidig administrering av en protonpumpshämmare (PPI) minskade effekten av föda på den farmakokinetiska profilen för oteracil, men inte med tillräcklig marginal för att helt upphäva födoeffekten. Det förekom en 15% minskning av AUC_{0-inf} för 5-FU vid födointag jämfört med vid fasta, och exponeringen för tegafur förändrades inte av föda (vilket alltså visar avsaknad av födoeffekt).

Genomsnittlig AUC_{0-inf} och C_{max} för 5-FU var ungefär 3 gånger större efter administrering av Teysuno (50 mg uttryckt som tegafurinnehåll) än efter administrering av enbart tegafur (800 mg), medan värdena för AUC_{0-inf} och C_{max} för 5-FU-metaboliten

α -fluor- β -alanin (FBAL) var ungefär 15 till 22 gånger lägre efter administrering av Teysuno än efter administrering av tegafur. Komponenten oteracil i Teysuno påverkade inte de farmakokinetiska profilerna för 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL eller uracil. Komponenten gimeracil påverkade inte den farmakokinetiska profilen för tegafur.

Distribution

Oteracil, gimeracil, 5-FU och tegafur var proteinbundna till 8,4%, 32,2%, 18,4% respektive 52,3%. Proteinbindningen i humant serum var inte koncentrationsberoende i intervallet 0,1–1,0 $\mu\text{g/ml}$ för oteracil, gimeracil och 5-FU och i intervallet 1,2–11,8 $\mu\text{g/ml}$ för tegafur.

Det finns inga kliniska data på distributionen av radioaktivt märkta Teysunokomponenter. Även om det inte finns några intravenösa data tillgängliga för Teysuno hos människa kan distributionsvolymen grovt uppskattas från skenbar distributionsvolym och urinsekretionsdata till 16 l/m^2 , 17 l/m^2 och 23 l/m^2 för tegafur, gimeracil respektive oteracil.

Biotransformation

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för tegafur är genom omvandling till 5-FU via CYP2A6 i levern, medan gimeracil var stabilt i humant leverhomogenat (S9-fraktion) med 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfat-litiumsalt (PAPS, en kofaktor till sulfotransferas) eller nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat (NADPH). Baserat på resultaten från *in vitro*-studier bryts en del av oteracil ned icke-enzymatiskt till 5-azauracil (5-AZU) av magsafterna och omvandlas därefter till cyanursyra i magtarmkanalen. 5-AZU och cyanursyra hämmar inte orotatfosforibosyltransferas enzymaktivitet. Endast en liten mängd oteracil metaboliseras i levern på grund av dess låga permeabilitet.

In vitro-utvärdering med hjälp av humana levermikrosomer indikerade att varken tegafur, gimeracil eller oteracil visade några relevanta hämmande effekter på enzymaktiviteterna hos de cytokrom P450-isoformer som testades (d v s CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4).

In vitro-utvärdering med hjälp av primära odlingar av humana hepatocyter indikerade att tegafur (0,7–70 µM), gimeracil (0,2–25 µM) och oteracil (0,04–4 µM) hade liten eller ingen induktiv effekt på metaboliska aktiviteter hos CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5.

Vid användning av plasmakoncentrationer av uracil för att utvärdera DPD-aktivitet i kliniska studier observerades inga tydliga förändringar i plasmakoncentrationerna av uracil efter administrering av en singeldos på 800 mg tegafur, medan plasmakoncentrationerna av uracil ökade markant efter administrering av en singeldos på 50 mg Teysuno (vilket speglar gimeracils DPD-hämning). Efter administrering av både singeldos (50 mg) och multipeldoser (30 mg/m² 2 gånger dagligen) av Teysuno till människa observerades maximala uracilkoncentrationer, vilket speglar DPD-hämning, ungefär 4 timmar efter dosering. En liknande hämning sågs efter singel- och multipeldosering. Plasmakoncentrationerna av uracil återgick till utgångsnivåer ungefär 48 timmar efter dosering, vilket indikerar att gimeracils DPD-hämning är reversibel.

Eliminering

Den skenbara terminala halveringstiden ($T_{1/2}$) för eliminering av 5-FU, vilken observerades efter administrering av Teysuno (innehållande tegafur, en prodrug till 5-FU), var längre (ungefär 1,6–1,9 timmar) än den som tidigare rapporterats efter intravenös administrering av 5-FU (10–20 minuter). Efter en singeldos av Teysuno varierade $T_{1/2}$ -värdena från 6,7 till 11,3 timmar för

tegafur, från 3,1 till 4,1 timmar för gimeracil och från 1,8 till 9,5 timmar för oteracil.

Efter en singeldos av Teysuno utsöndrades ungefär 3,8–4,2% administrerat tegafur, 65–72% administrerat gimeracil och 3,6–3,9% administrerat oteracil oförändrade i urinen. Av metaboliterna utsöndrades 9,5–9,7% administrerat tegafur i urinen som 5-FU och ungefär 70–77% som FBAL, vilket utgör ungefär 83–91% av den administrerade dosen av Teysuno (totalt tegafur + 5-FU + FBAL). Gimeracil hade ingen effekt på njurclearance av tegafur, FBAL och 5-FU efter administrering av Teysuno jämfört med deras clearance efter administrering av tegafur ensamt.

Linearitet/icke-linearitet

I en japansk fas I-studie som använde 5 dosgrupper med doser som varierade från 25 till 200 mg/patient skedde en dosproportionell ökning i exponering för tegafur, gimeracil och oteracil. Ökningen i exponering för 5-FU tenderade dock att vara större än proportionell till den ökande dosen av tegafur.

Farmakokinetik i speciella populationer

En populationsfarmakokinetisk analys av Teysunos komponenter och metaboliter utvärderade inverkan av olika faktorer, däribland kön, ålder, föda, etnicitet (kaukasisk mot asiatisk), njurfunktion och leverfunktion hos 315 patienter. Njurfunktionen, som speglades av kreatininclearance, var den faktor som främst påverkade exponeringen för gimeracil och 5-FU. När njurfunktionen minskade skedde en ökning i steady-state-exponering för 5-FU. Denna analys visade också att den observerade tendensen till förändringar i farmakokinetik för Teysuno med stigande ålder var relaterad till förändrad njurfunktion mätt som kreatininclearance.

Nedsatt njurfunktion

I en fas I-studie med Teysuno som monoterapi, vilken undersökte farmakokinetiken för komponenter och metaboliter hos patienter

med normal och nedsatt njurfunktion, hade patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl 51 till 80 ml/min), vilka fick samma monoterapidos på 30 mg/m^2 2 gånger dagligen (den högsta tolererade dosen för monoterapi) som patienter med normal njurfunktion (CrCl > 80 ml/min), en ökning av genomsnittlig $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ för 5-FU i förhållande till den hos normala patienter. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–50 ml/min), vilka fick en reducerad dos på 20 mg/m^2 2 gånger dagligen, visade ingen signifikant ökning av genomsnittlig $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ för 5-FU i förhållande till den hos den normala gruppen. Ökningen i exponering för 5-FU hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion i denna studie, tillsammans med resultaten av simulering i den populationsfarmakokinetiska analysen, tyder på att en dos av Teysuno på 25 mg/m^2 2 gånger dagligen hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion kan uppnå plasmakoncentrationer av 5-FU likartade dem som erhålls hos patienter med normal njurfunktion, vilka får

30 mg/m^2 2 gånger dagligen som monoterapi, och även hos dem med måttligt nedsatt njurfunktion, vilka får 20 mg/m^2 2 gånger dagligen. Efter administrering av en reducerad dos Teysuno 20 mg/m^2 1 gång dagligen till gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl <30 ml/min), var singeldos- $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ och multipeldos- $\text{AUC}_{0-\tau}$ -värdena för 5-FU cirka 2 gånger högre i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med dem med normal njurfunktion som fick 30 mg/m^2 2 gånger dagligen. Den dagliga exponeringen för 5-FU kan därför förväntas vara likvärdig i dessa grupper, eftersom den dagliga exponeringen av patienterna i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion är baserad på administrering av

Teysuno 1 gång dagligen, medan den dagliga exponeringen för 5-FU hos patienterna med normal njurfunktion är baserad på administrering av Teysuno 2 gånger dagligen. Det är emellertid att märka att exponeringen för 5-FU kan variera och vara högre än väntat hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion p g a varierande njurfunktion hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga signifikanta skillnader i AUC för 5-FU, tegafur, gimeracil eller oteracil efter administrering av antingen singeldos eller multipeldoser av Teysuno 30 mg/m² 2 gånger dagligen hos patienter med lindrigt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion jämfört med dem med normal leverfunktion. Efter administrering av singeldos skedde en statistiskt signifikant minskning av C_{max} för 5-FU och gimeracil i gruppen med kraftigt nedsatt leverfunktion i förhållande till den normala gruppen, men denna skillnad observerades inte efter administrering av multipeldoser.

Etniska skillnader

En fas I-studie undersökte farmakokinetiken vid monoterapi med Teysuno hos asiatiska (kinesiska/malajiska) och kaukasiska (amerikanska) patienter. I överensstämmelse med den lägre CYP2A6-aktiviteten hos de asiatiska patienterna var AUC₀₋₁₂ för tegafur högre och T_{1/2} längre i den asiatiska gruppen jämfört med den kaukasiska gruppen. AUC₀₋₁₂-värdena för gimeracil och uracil var jämförbara mellan de två grupperna, vilket tyder på att DPD-hämningen var likartad i de asiatiska och kaukasiska grupperna. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i exponering för 5-FU mellan de två grupperna. AUC₀₋₁₂ för oteracil i den asiatiska gruppen var ungefär hälften av den i den kaukasiska gruppen, men denna skillnad var inte statistiskt signifikant p g a den stora individuella variabiliteten.

Studier på japanska patienter har tytt på att CYP2A6*4-polymorfism har effekt på farmakokinetiken för Teysuno. Även om CYP2A6-varianter är förknippade med farmakokinetisk variabilitet hos tegafur är AUC för gimeracil, vilken påverkas av njurfunktion, den viktigaste bestämmande faktorn för den farmakokinetiska variabiliteten hos 5-FU. I fas III-studien (FLAGS) var AUC för tegafur signifikant högre hos patienter med CYP2A6*4-allelen, men ingen signifikant skillnad upptäcktes i AUC för 5-FU och i förekomsten av biverkningar. Därför tycks skillnader i CYP2A6-polymorfism mellan asiatiska och västerländska populationer inte vara den viktigaste bestämmande faktorn för skillnader i maximalt tolererad dos (MTD) mellan populationer. Begränsade tillgängliga data på CYP2A6*4/*4-genotyp hos japanska patienter som behandlats med Teysuno tyder dock på signifikant minskade 5-FU-nivåer i denna subpopulation. Inga dosråd kan ges för denna subpopulation. Denna CYP2A6*4-allel är ovanlig i den kaukasiska populationen.

Pediatrik population

Inga farmakokinetiska studier med Teysuno har genomförts på barn.

Prekliniska uppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade doser utförda på råttor, hund och apa gav förändringar som typiskt är förknippade med administrering av ett cancerläkemedel som framkallar cytotoxiska effekter på populationer av snabbt delande celler, såsom anemi, nedsatt funktion hos immunsystemet och magtarmkanalen, rubbad spermatogenes och atrofi hos de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen.

Behandling med Teysuno gav olika hud effekter hos råtta (keratos på trampdynor och svans) och hund (hudskorpor och huderosioner). Dessutom observerades hyperpigmentering av hud och ögon och hornhinneopacitet hos hund, samt katarakter hos råtta efter upprepade dosering. Dessa förändringar var reversibla. Teysuno tycks inte påverka fertiliteten hos han- eller honråttor, men administrering vid någon tidpunkt efter befruktning medförde en rad yttre, visceral och skeletala fostermissbildningar hos råtta och kanin. Det finns därför hög risk för utvecklingstoxicitet vid kliniska doser, främst på g a tegafur (5-FU) och i mindre utsträckning på g a oteracil.

Teysono var inte karcinogent hos vare sig råtta eller mus. Teysuno befanns inte vara mutagent när det testades i Ames *in vitro*-test. Teysuno var klastogent i lungceller från kinesisk hamster *in vitro* och var svagt klastogent i benmärg från mus *in vivo*.

Innehåll

1 hård kapsel innehåller: 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil, 11,8 mg oteracil (som monokalium), laktosmonohydrat 70,2 mg, magnesiumstearat, gelatin, röd järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), natriumlaurylsulfat, talk. *Bläck:* röd järnoxid (E 172), gul järnoxid (E 172), Indogokarmin (E 132), karnaubavax, blekt schellack, glycerylmonooleat.

1 hård kapsel innehåller: 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil, 15,8 mg oteracil (som monokalium), laktosmonohydrat 93,6 mg, magnesiumstearat, gelatin, titandioxid (E 171), natriumlaurylsulfat, talk. *Bläck:* röd järnoxid (E 172), gul järnoxid (E 172), Indigokarmin (E 132), karnaubavax, blekt schellack, glycerylmonooleat.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Händerna ska tvättas efter att kapslarna har hanterats.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Kapsel med ogenomskinlig vit underdel och en ogenomskinlig brun överdel märkt med "TC448" i grått

42 kapsel/kapslar blister, 1295:50, F

126 kapsel/kapslar blister, 3887:50, F

Kapsel, hård 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Kapsel med ogenomskinlig vit underdel och en ogenomskinlig vit överdel märkt med "TC442" i grått

42 kapsel/kapslar blister, 1727:50, F

84 kapsel/kapslar blister, 3455:50, F