

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 15 mg тегафур (tegafur), 4,35 mg гимерацил (gimeracil) и 11,8 mg отерацил (oteracil) (под формата на 14,7 mg отерацил монокалий).

Помощно вещество/помощни вещества

Всяка твърда капсула съдържа 70,2 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула (капсула)

Капсулата е с непрозрачно бяло тяло и непрозрачна кафява капачка с отпечатано „ТС448“ в сив цвят.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Teysuno е показан при възрастни за лечение на рак на стомаха в напреднал стадий, когато се прилага в съчетание с цисплатин (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Teysuno трябва да се назначава само от квалифициран лекар с опит в лечението на раковоболни пациенти с антинеопластични лекарствени продукти.

#### Дозировка

Стандартната препоръчвана доза Teysuno, когато се прилага в съчетание с цисплатин, е 25 mg/m<sup>2</sup> (изразено като съдържание на тегафур) два пъти на ден, сутрин и вечер, в продължение на 21 дни последователно, последвани от 7 дни почивка (1 лечебен цикъл). Този лечебен цикъл се повтаря на всеки 4 седмици.

Стандартните и намалените дози на Teysuno и цисплатин, както и изчисленията въз основа на телесната повърхност (BSA) за дозите Teysuno, приложени в съчетание с цисплатин, са представени съответно в таблица 1 и таблица 2. Телесната повърхност на пациента трябва да се изчисли отново и дозата на Teysuno съответно да се коригира, ако теглото на пациента се е увеличило или намалило с  $\geq 10\%$  спрямо това, което е приложено при предшестващото изчисление на телесната повърхност, а промяната очевидно не се дължи на задържане на течности.

Препоръчаната доза цисплатин при този режим е  $75 \text{ mg/m}^2$ , приложена чрез интравенозна инфузия един път на всеки 4 седмици. Приложението на цисплатин трябва да бъде прекратено след 6 цикъла без спиране на приема на Teysuno. Ако цисплатинът се спре преди 6 цикъла, то самостоятелното лечение с Teysuno може да бъде възобновено, когато се покрият критериите за възобновяване на лечението.

Пациентите, лекувани с Teysuno в съчетание с цисплатин, трябва да бъдат строго наблюдавани и трябва често да се извършват лабораторни изследвания, включващи хематология, чернодробна и бъбречна функция и серумни електролити. Лечението трябва да бъде преустановено, ако се наблюдава прогресиране на заболяването или непоносима токсичност.

Направете справка с кратката характеристика (КХП) на цисплатин за хиперхидратация преди лечението.

На пациентите трябва да се осигурят рецепти за амбулаторно лечение с антиеметични и антидиарийни лекарствени продукти.

### Дози на Teysuno

Таблица 1: Стандартна доза и позволени намаления на дозата за Teysuno и/или за цисплатин

Лекарствен продукт	Стандартна доза ( $\text{mg/m}^2$ )		Намаление на дозата 1 ( $\text{mg/m}^2$ )		Намаление на дозата 2 ( $\text{mg/m}^2$ )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
и/или					
Цисплатин	75	→	60	→	45
<sup>a</sup> Изразено като съдържание на тегафур.					

### Изчисления на дозата на Teysuno

Таблица 2: Изчисления на стандартна и намалена доза според телесната повърхност ( $\text{m}^2$ )

Доза на Teysuno	Всяка доза в mg (всяко прилагане) <sup>a</sup>	Обща дневна доза в $\text{mg}^a$	Брой капсули за всяка доза (2 дози/ден)	
Стандартна доза <sup>a</sup> : $25 \text{ mg/m}^2$			15 mg капсула <sup>a</sup> (кафява/бяла)	20 mg капсула <sup>a</sup> (бяла)
$\text{BSA} \geq 2,30 \text{ m}^2$	60	120	0	3
$\text{BSA} = 2,10 - 2,29 \text{ m}^2$	55	110	1	2
$\text{BSA} = 1,90 - 2,09 \text{ m}^2$	50	100	2	1
$\text{BSA} = 1,70 - 1,89 \text{ m}^2$	45	90	3	0
$\text{BSA} = 1,50 - 1,69 \text{ m}^2$	40	80	0	2
$\text{BSA} = 1,30 - 1,49 \text{ m}^2$	35	70	1	1
$\text{BSA} \leq 1,29 \text{ m}^2$	30	60	2	0
<b>Първо намаление на доза<sup>a</sup>: на <math>20 \text{ mg/m}^2</math></b>				
$\text{BSA} \leq 2,13 \text{ m}^2$	45	90	3	0
$\text{BSA} = 1,88 - 2,12 \text{ m}^2$	40	80	0	2
$\text{BSA} = 1,63 - 1,87 \text{ m}^2$	35	70	1	1
$\text{BSA} = 1,30 - 1,62 \text{ m}^2$	30	60	2	0
$\text{BSA} \leq 1,29 \text{ m}^2$	20	40	0	1
<b>Второ намаление на доза<sup>a</sup>: на <math>15 \text{ mg/m}^2</math></b>				
$\text{BSA} \geq 2,17 \text{ m}^2$	35	70	1	1
$\text{BSA} = 1,67 - 2,16 \text{ m}^2$	30	60	2	0
$\text{BSA} = 1,30 - 1,66 \text{ m}^2$	20	40	0	1
$\text{BSA} \leq 1,29 \text{ m}^2$	15	30	1	0
BSA да се изчислява до 2 знака след десетичната запетая.				

<sup>a</sup> Изразено като съдържание на тегафур.

### Коригиране в хода на лечението

#### *Общо*

Токсичността, дължаща се на приложението на Teysuno, трябва да бъде лекувана със симптоматични средства и/или прекъсване на лечението или намаление на дозата. Пациентите, приемащи Teysuno, трябва да са информирани за рисковете и да са инструктирани да се свържат незабавно с лекаря си, ако се прояви умерена или тежка токсичност.

Дозите, пропуснати поради токсичност, не се компенсират, а ако пациент повърне след приемане на доза, тази доза не трябва да се компенсира.

След като дозата на Teysuno е била намалена веднъж, тя не трябва да се увеличава отново.

#### *Критерии за промяна на дозата на Teysuno*

Промените на дозата поради токсичност трябва да стават в съответствие с таблици 1, 3, 4 и 5. В случай на токсичност могат да се направят максимум две последователни намаления на дозата за всеки лекарствен продукт така, както е описано в таблица 1. Всяко от намаленията на дозата понижава дозата с около 20-25%. Вижте таблица 2 за подробности относно броя капсули Teysuno, които трябва да се приемат за всяко дозово ниво. Относно минималните критерии за възобновяване на лечението с Teysuno вижте таблица 6.

Промени в дозите на Teysuno при токсичност, когато се прилага в съчетание с цисплатин, могат да се осъществят по два начина.

- *В хода на 4-седмичен цикъл на лечение*

Teysuno трябва да се дава само от ден 1 до 21 на всеки цикъл, т.е. лечението не трябва да се прилага от ден 22 до 28 на цикъл. Пропуснатите дни лечение в един цикъл, когато приемът на лекарството е прекратен поради токсичност, не трябва да бъдат компенсирани.

В хода на лечебен цикъл коригирането на дозата трябва да се извършва за всеки отделен лекарствен продукт, за който се смята, че е причинно свързан с токсичността, ако такова разграничение е възможно. Ако се приеме, че и двата лекарствени продукта причиняват токсичността или е невъзможно да се направи разграничение, тогава дозата и на двата продукта трябва да се намали в съответствие с таблицата за препоръчаното намаление на дозата.

- *При започване на последващи цикли на лечение*

Ако има показания за отлагане на лечение с Teysuno или цисплатин, тогава приложението на двата лекарствени продукта трябва да се отложи, докато изискванията за повторно включване на двата лекарствени продукта бъдат изпълнени, освен ако един от тези продукти не е бил спрял окончателно.

Промени в дозата на Teysuno поради нежелани реакции, с изключение на хематологична и бъбречна токсичност.

Таблица 3: Таблица за намаление на дозата на Teysuno поради токсичност, свързана с лечението, с изключение на хематологична и бъбречна токсичност

Степени на токсичност <sup>a</sup>	Промени в дозата на Teysuno в рамките на лечебен цикъл от 21 дни	Коригиране на дозата на Teysuno за следващо прилагане/следващ цикъл
<b>Степен 1</b>		
Всяка проява	Лечението се запазва при същото ниво на дозата	Няма
<b>Степен 2<sup>b,c</sup></b>		
Всяка проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Няма
<b>Степен 3 или по-висока<sup>c</sup></b>		
Първа проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Намалява се с 1 дозово ниво спрямо предходното
Втора проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Намалява се с 1 дозово ниво спрямо предходното
Трета проява	Спиране на лечението	Спиране на лечението
<sup>a</sup> Според Общите терминологични критерии за нежелани реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) на Програмата за оценка на лечението на рака (Cancer Therapy Evaluation Program), Национален институт по рака на САЩ (US National Cancer Institute), версия 3.0. <sup>b</sup> За степен 2 гадене и/или повръщане антиеметичното лечение трябва да бъде оптимизирано преди спиране на Teysuno. <sup>c</sup> По лична преценка на лекуващия лекар пациентът може да продължи с лечението без намаление или преустановяване поради нежелани реакции (независимо от степента), за които се счита, че е малко вероятно да станат сериозни или животозастрашаващи (например алопеция, промени в половата функция и суха кожа).		

Промени в дозата при бъбречна токсичност

Преди началото на лечението в ден 1 за всеки цикъл трябва да се определя креатининовия клирънс (CrCl).

Таблица 4: Промяна в дозата на Teysuno и цисплатин в съответствие със стойностите на креатининовия клирънс в началото на цикъл на лечение

Креатининов клирънс	Промяна в дозата на Teysuno в началото на цикъла на лечение	Промяна в дозата на цисплатин в началото на цикъла на лечение
≥50 ml/min	Без промяна в дозата	Без промяна в дозата
от 30 до 49 ml/min	Начало на лечението с 1 ниво намаление на дозата	Начало на лечението с 50% намаление на дозата спрямо предходния цикъл
<30 ml/min <sup>a</sup>	Прекратяване на лечението до достигане на критерия за възобновяването му (≥30 ml/min), след което лечението започва с 1 ниво намаление на дозата	Прекратяване на лечението с цисплатин до достигане на критерия за възобновяването му (≥30 ml/min), след което лечението започва с 50% намаление на дозата спрямо предходния цикъл
<sup>a</sup> Лечение на пациенти със CrCl<30 ml/min не се препоръчва, освен ако ползите от лечението с Teysuno значително надвишават рисковете. За упътване, вижте параграф <u>Промени в дозата при специални популации/бъбречно увреждане</u> .		

### Промени в дозата при хематологична токсичност

Таблица 5: Хематологична токсичност, при която лечението с Teysuno трябва временно да се преустанови

Единици	Неутрофили	Тромбоцити	Хемоглобин	Промяна в дозата на Teysuno
IU	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Прекратяване на лечението до достигане на критерия за възобновяването му (вж. таблица 6), след което лечението се възобновява с 1 ниво намаление на дозата.

### Критерии за възобновяване на лечението с Teysuno

Таблица 6: Минимални критерии за възобновяване на лечението с Teysuno след спирането му поради токсичност

Нехематологична	Хематологична
Изходна или от степен 1	Брой на тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$
Изчислен креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Хемоглобин $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
CrCl трябва да бъде изчислен в началото на всеки цикъл преди започване на лечението с Teysuno на ден 1.	
<sup>a</sup> Лечение на пациенти със CrC $<30 \text{ ml/min}$ не се препоръчва, освен ако ползите от лечението с Teysuno значително надвишават рисковете. За упътване, вижте параграф <u>Промени в дозата за специални популации/бъбречно увреждане</u> .	

### Промени в дозата за специални популации

#### Бъбречно увреждане

- Леко бъбречно увреждане (CrCl от 51 до 80 ml/min)

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

- Умерено бъбречно увреждане (CrCl от 30 до 50 ml/min)

Препоръчаната стандартна доза при пациенти с умерено бъбречно увреждане е 20 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно (изразено като съдържание на тегафур) (вж. точки 4.8 и 5.2).

- Тежко бъбречно увреждане (CrCl по-нисък от 30 ml/min)

Приложението на Teysuno не се препоръчва, поради възможна по-висока честота на нежелани реакции на кръвната и лимфната системи, освен ако ползите несъмнено надхвърлят рисковете (вж. точки 4.4 и 4.8), въпреки че би могло да се очаква приблизително сходна дневна експозиция на 5-FU, при пациенти с тежко бъбречно увреждане, на доза от 20 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно, в сравнение с 30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.2).

Няма налични данни по отношение на прилагането на Teysuno при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ диализа (вж. точка 4.3).

#### Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти на възраст  $\geq 70$  години (вж. точка 4.8).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Раса*

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти от азиатска етническа принадлежност (вж. точка 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Teysuno при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена. Липсват данни. По тази причина Teysuno не трябва да се прилага при деца или юноши под 18-годишна възраст.

#### Начин на приложение

Капсулите трябва да се приемат с вода през устата поне 1 час преди или 1 час след хранене (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към някое от активните вещества (тегафур, гимерацил и отерацил) или към някое от помощните вещества (вж. точки 4.4 и 6.1)
- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции при лечение с флуоропиримидини
- Известна недостатъчност на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD)
- Бременност и кърмене
- Тежко потискане на костния мозък (тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения; вж. точка 4.2, таблица 5)
- Краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ диализа.
- Едновременно приложение на други флуоропиримидини с Teysuno
- Лечение в рамките на 4 седмици с инхибитори на DPD, включително със соривудин или химично сродните му аналози, като бривудин
- Противопоказания за цисплатин; направете справка в кратката характеристика (КХП) на цисплатин.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ограничаващата дозата токсичност включва диария и дехидратация. Повечето нежелани реакции са обратими и могат да се овладеят със симптоматично лечение, прекъсване на дозата и намаления на същата.

##### Потискане на костния мозък

При пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, се съобщава за свързано с лечението потискане на костния мозък, включващо неутропения, левкопения, тромбоцитопения, анемия и панцитопения. Пациентите с нисък брой на белите кръвни клетки трябва да бъдат внимателно мониторираны за инфекция и за риск от други усложнения на неутропенията и лекувани според медицинските показания (т.е. с антибиотици, гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF)). При пациентите с нисък брой тромбоцити съществува повишен риск от кървене и трябва да бъдат внимателно мониторираны. Дозата трябва да се промени според препоръките в точка 4.2.

##### Диария

Пациентите с диария трябва да бъдат внимателно мониторираны и в случай на дехидратация да бъде възстановена загубата на течности и електролити. Трябва да се прилага профилактично лечение за диария, както е показано. Стандартното антидиарийно лечение (като например лоперамид) и интравенозно прилагане на течности/електролити трябва да започне рано при развитие на диария. При настъпване на диария от степен 2 или по-висока трябва да се предприеме временно спиране/коригиране на дозата, ако симптомите персистират въпреки адекватното лечение.

##### Дехидратация

Дехидратацията и всички съпътстващи електролитни нарушения трябва да бъдат предотвратени или коригирани в началото. Пациенти с анорексия, астения, гадене, повръщане, диария, стоматит и стомашно-чревна обструкция трябва да се мониторира внимателно за признаци на дехидратация. Дехидратацията трябва да се овладява агресивно с рехидратиране и други подходящи мерки. Ако настъпи дехидратация втора степен (или по-висока), лечението трябва да бъде спряно незабавно и да се коригира дехидратацията. Лечението не трябва да се възобновява, докато дехидратацията и подлежащите причини за нея не бъдат коригирани или адекватно контролирани. При необходимост трябва да се направят промени в дозата при настъпване на нежеланата реакция (вж. точка 4.2).

##### Бъбречна токсичност

Лечението с Teysuno в комбинация с цисплатин може да е свързано с временно намаление на скоростта на гломерулна филтрация, причинено главно от преренални фактори (като например дехидратация, електролитен дисбаланс и т.н.). При пациенти, получавали Teysuno в комбинация с цисплатин са съобщени нежелани реакции от степен 3 и по-висока, като например повишен креатинин в кръвта, намален креатининов клирънс, токсична нефропатия и остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). За да се открият ранни промени в бъбречната функция в хода на лечението, трябва да се мониторира внимателно показателите за бъбречната функция (като например серумен креатинин, CrCl). Ако се наблюдава влошаване на скоростта на гломерулната филтрация, дозата на Teysuno и/или цисплатин трябва да бъде коригирана според таблица 4 и да се предприемат съответните поддържащи мерки (вж. точка 4.2).



Дехидратацията и диарията могат да засилят риска от бъбречна токсичност при цисплатин. Трябва да се приложи хиперхидратация (форсирана диуреза) съгласно КХП на цисплатин, за да се намали рискът от бъбречна токсичност, свързан с лечението с цисплатин.

Гимерацил увеличава експозицията на 5-флуороурацил (5-FU) чрез инхибиране на DPD, главният ензим за метаболизиране на 5-FU. Гимерацил се очиства основно през бъбреците (вж. точка 5.2); затова при пациенти с бъбречна недостатъчност, бъбречният клирънс на гимерацил е намален и по този начин се увеличава експозицията на 5-FU. Може да се очаква токсичността, свързана с лечението, да се засили с увеличаване на експозицията на 5-FU (вж. точка 5.2).

#### Тежко бъбречно увреждане

Лечение с Teysuno не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради възможна по-висока честота на нежелани реакции на кръвната и лимфната системи и възможността от неочаквано по-висока експозиция на 5-FU, в резултат на колебанията в бъбречната функция при тези пациенти, освен ако ползите несъмнено надхвърлят рисковете (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

#### Очна токсичност

Най-честите очни нарушения, свързани с лечението, при пациенти от проучвания в Европа/САЩ, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, са нарушения на слъзните жлези (8,8%), включващи засилено сълъзене, сухо око и придобита дакриостеноза (вж. точка 4.8).

Повечето очни реакции ще отзвучат или ще се подобрят със спиране на лекарствения продукт и правилно лечение (поставяне на изкуствени сълзи, очни капки с антибиотик, имплантиране на стъклени или силиконови тръби в слъзните отвори или канали и/или ползване на очила вместо контактни лещи). Трябва да се положат усилия, за да се осигури ранно откриване на очни реакции, включително ранен преглед при офталмолог в случай на персистиращи или намаляващи зрението очни симптоми, като например сълъзене или корнеални симптоми.

Направете справка в КХП на цисплатин за очните нарушения, наблюдавани при лечението с цисплатин.

#### Антикоагуланти, производни на кумарина

При пациенти, получаващи перорални антикоагуланти, производни на кумарина антикоагулантният отговор трябва да се проследява внимателно (Международно нормализирано съотношение (INR) за протромбиново време или протромбиново време (PT)) и дозата на антикоагуланта съответно да се коригира (вж. точка 4.5). Употребата на антикоагулант, произведен на кумарина, в клиничните проучвания е била свързана с повишение на INR и стомашно-чревна кървене, тенденция за кървене, хематурия и анемия при пациенти, получаващи лечение с Teysuno.

#### Индуктори на DPD

Ако едновременно с Teysuno се наложи да се прилага индуктор на DPD, експозицията на 5-FU може да не достигне ефикасното ниво. Тъй като обаче понастоящем не са известни индуктори на DPD, взаимодействието на индуктор на DPD и Teysuno не може да бъде оценено.

### Микросателитна нестабилност (МСН)

Teysuno не е бил проучван при пациенти с рак на стомаха и МСН. Връзката между чувствителност към 5-FU и МСН при пациенти със рак на стомаха не е ясна и връзката между Teysuno и МСН при рак на стомаха не е известна.

### Глюкозна/галактозна непоносимост/малабсорбция

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозна/галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### Други перорални флуоропиримидини

Няма налични клинични проучвания, сравняващи Teysuno с други перорални 5-FU съединения. По тази причина Teysuno не може да се използва като заместител на други перорални 5-FU продукти.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не са провеждани проучвания за взаимодействия при възрастни или педиатрични пациенти.

### Други флуоропиримидини

Едновременното прилагане на други флуоропиримидини, като например капецитабин, 5-FU, тегафур или флуцитозин, може да доведе до допълнителна токсичност и е противопоказано. Препоръчва се минимален период на почистване от 7 дни между приложение на Teysuno и други флуоропиримидини. Периодът на почистване, описан в КХП на другите флуоропиримидинови лекарствени продукти, трябва да се спазва, ако трябва да се приложи Teysuno след други флуоропиримидинови лекарствени продукти.

### Соривудин и бривудин

Соривудинът или неговите химически сродни аналози, като бривудин, инхибират необратимо DPD, което води до значимо увеличение на експозицията на 5-FU. Това може да доведе до клинично значима, свързана с флуоропиримидина, токсичност с потенциално фатален изход. Teysuno не може да се използва със соривудин или бривудин, или до 4 седмици от последната доза на соривудин или бривудин.

### Инхибитори на CYP2A6

Тъй като CYP2A6 е основният ензим, отговорен за превръщането на тегафур в 5-FU, едновременното прилагане на известен инхибитор на CYP2A6 и Teysuno трябва да бъде избягвано, тъй като ефективността на Teysuno може да бъде намалена (вж. точка 5.2).

### Фолинат/фолинова киселина

Няма данни за едновременното прилагане на фолинова киселина с Teysuno в комбинация с цисплатин. Метаболитите на фолинат/фолинова киселина обаче образуват третична структура с тимидилат синтазата и флуородеоксиуридин монофосфата (FdUMP), като потенциално засилват цитотоксичността на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като е известно, че фолиновата киселина засилва активността на 5-FU.

### Нитроимидазоли, включително метронидазол и мизонидазол

Няма данни за едновременното прилагане на нитроимидазоли с Teysuno в комбинация с цисплатин. Нитроимидазолите обаче могат да намалят клирънса на 5-FU и по този начин да увеличат плазмените нива на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като съвместното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

### Метотрексат

Няма данни за едновременното прилагане на метотрексат с Teysuno в комбинация с цисплатин. Метотрексат полиглутамат обаче инхибира тимидилат синтазата и дихидрофолат редуктазата, като потенциално повишава цитотоксичността на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като съвместното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

### Клозапин

Няма данни за едновременното прилагане на клозапин с Teysuno в комбинация с цисплатин. Все пак, поради възможни адитивни фармакодинамични ефекти (миелотоксичност), се препоръчва повишено внимание, тъй като едновременното прилагане може да засили риска от тежестта на хематологичната токсичност на Teysuno.

### Циметидин

Няма данни за едновременното прилагане на циметидин с Teysuno в комбинация с цисплатин. Едновременното прилагане обаче може да намали клирънса, като по този начин увеличи плазмените нива на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

### Антикоагуланти, производни на кумарина

Активността на антикоагулантите, производни на кумарина, се засилва от Teysuno. Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното прилагане на Teysuno и антикоагуланти, производни на кумарина, може да увеличи риска от кървене (вж. точка 4.4).

### Фенитоин

Флуоропиримидините могат да повишат плазмената концентрация на фенитоина, когато се прилагат едновременно с фенитоин, като причиняват фенитоинова токсичност. Препоръчва се често мониториране на кръвните/плазмените нива на фенитоин, когато се прилагат едновременно Teysuno и фенитоин. Ако е показано, дозата на фенитоин трябва да се коригира в съответствие с КХП на фенитоин. Ако се развие фенитоинова токсичност, трябва се предприемат съответни мерки.

### Други

Въз основа на неклинични данни, алопуринол може да намали противотуморната активност поради потискане на фосфорилирането на 5-FU. По тази причина едновременното прилагане с Teysuno трябва да се избягва.

### Други форми на взаимодействие

## Храна

Приемането на Teysuno с храна намалява експозицията на отерацил и гимерацил, с по-изразен ефект при отерацил, отколкото при гимерацил (вж. точка 5.2). Той може да се приема с вода поне 1 час преди или 1 час след хранене (вж. точка 4.2).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене / Контрацепция при мъже и жени**

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват бременност, докато са подложени на лечение с този лекарствен продукт.

Контрацепция при мъже и жени

Контрацептивни мерки трябва да бъдат вземани от пациентите и от двата пола, мъже и жени, по време на и до 6 месеца след спиране на лечението с Teysuno.

### Бременност

Teysuno е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3). Няма налични данни за употреба на Teysuno при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност. Също както други флуоропиримидини, прилагането на Teysuno е причинявало ембриолеталност и тератогенност при животни (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее, докато приема Teysuno, лечението трябва да се преустанови и трябва да се обясни потенциалният риск за фетуса. Трябва да се обмисли генетична консултация.

### Кърмене

Teysuno е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали Teysuno или метаболитите му се отделят в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни са доказали отделянето на Teysuno или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да бъде изключен риск за новороденото/кърмачето. Кърменето трябва да бъде преустановено, докато се провежда лечение с Teysuno.

### Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на Teysuno в комбинация с цисплатин върху фертилитета при хора. Неклинични проучвания показват, че Teysuno видимо не засяга мъжкия или женския фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3).

Направете справка в КХП на цисплатин за ефектите му върху фертилитета, бременността и кърменето.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Teysuno повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като умората, световъртежът, замъгленото зрение и гаденето са чести нежелани реакции на Teysuno в комбинация с цисплатин.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Teysuno в комбинация с цисплатин се основава главно на данните от клинично проучване при 593 пациенти с рак на стомаха в напреднал стадий, лекувани с този режим. Освен това е налице постмаркетингов опит при 866 000 пациенти от Азия (главно японци).

Сред 593 пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, най-честите тежки нежелани реакции (степен 3 и по-висока, с честота поне 10%) са неутропения, анемия и умора.

### Списък на нежеланите реакции

Използвани са следните категории, за да се подредят нежеланите реакции по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Честотата на много честите, честите и нечестите нежелани реакции е от 593 пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, при клинични проучвания. Честотата на медицински значимите редки и много редки нежелани реакции е получена от постмаркетингово наблюдение на 866 000 пациенти в Азия (главно японци), лекувани с терапия, базирана на Teysuno. Всеки термин е представен само в най-високата честотна категория и при всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 7: Нежелани реакции, представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност при всяко групиране по честота

Системо-органични класове <sup>a</sup>	Много често	Често	Нечесто	Редки / Много редки
Инфекции и инфестации			Неутропеничен сепсис, септичен шок, сепсис, инфекция, пневмония, бактериемия, инфекция на дихателните пътища, инфекция на ГДП, остър пиелонефрит, инфекция на пикочните пътища, фарингит, назофарингит, ринит, зъбна инфекция, кандидоза, лабиален херпес, паронихия, фурункул	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Туморна хеморагия, ракова болка	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения	Фебрилна неутропения, лимфопения	Панцитопения, удължено протромбиново време, увеличено INR, хипопротромбинемия, скъсено протромбиново време, гранулоцитоза, левкоцитоза, еозинофилия, лимфоцитоза, намален брой моноцити, увеличен брой моноцити, тромбоцитемия	Дисеминирана интраваскуларна коагулация
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Надбъбречна хеморагия	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Дехидратация, хипокалиемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия, хипоалбуминемия, хиперкалиемия	Хипергликемия, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта, хипофосфатемия, хипермагнезиемия, подагра, хипопротеинемия, хиперглобулинемия, хиперлипидемия, намален перорален прием	
Психични нарушения		Безсъние	Обърканост, безпокойство, личностни нарушения, халюцинации, депресия, тревожност, намалено либидо, потисната сексуалност	
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия	Замайване, главоболие, дисгеузия	Мозъчно-съдов инцидент, инфаркт на малкия мозък, мозъчно-съдово нарушение, гърч, исхемичен инсулт, синкоп, хемипареза, афазия, атаксия, метаболитна енцефалопатия, загуба на съзнание, неврит на слуховия нерв, нарушение на паметта, нарушение в равновесието, сънливост, тремор, агеузия, паросмия, усещане за парене, мравучкане	Левкоенцефалопатия, anosmia
Нарушения на очите		Нарушение на зрението, нарушение на слъзните жлези, конюнктивит, очно нарушение, нарушение на роговицата <sup>b</sup>	Очна алергия, птоза на клепача, еритем на клепача	

Системо-органични класове <sup>a</sup>	Много чести	Чести	Нечести	Редки / Много редки
Нарушения на ухото и лабиринта		Увреждане на слуха, глухота	Световъртеж, конгестия на ухото, дискомфорт в ухото	
Сърдечни нарушения			Сърдечна недостатъчност, остър миокарден инфаркт, перикарден излив, предсърдно мъждене, стенокардия, сърдечно мъждене, тахикардия, палпитации	
Съдови нарушения		Хипотония, дълбока венозна тромбоза, хипертония	Тромбоза на илиачната артерия, хиповолемичен шок, артериална тромбоза на крайник, тромбоза, зачервяване, тазова венозна тромбоза, тромбофлебит, флебит, повърхностен флебит, ортостатична хипотония, хематом, хиперемия, топли вълни	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея, епистаксис, хълцане, кашлица	Белодробен емболизъм, хеморагия в дихателните пътища, задух при усилие, фаринголарингеална болка, ринорея, фарингеален еритем, алергичен ринит, дисфония, продуктивна кашлица, носна конгестия	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, гадене, запек	Стомашно-чревен кръвоизлив, стоматит, стомашно-чревно възпаление, флатуленция, коремна болка, дисфагия, коремен дискомфорт, диспепсия, сухота в устата	Стомашно-чревна перфорация, езофагит, стомашно-чревна инфекция, илеус, стомашно-чревна обструкция, асцит, едем на устната, спазъм на хранопровода, стомашна язва, ГЕРБ, рефлукс гастрит, ретроперитонеална фиброза, стомашно-чревно нарушение, анална хеморагия, хемороиди, слюнчена хиперсекреция, гадене, нарушения на слюнчените жлези, хейлит, аерофагия, оригване, глосодиния, болка в устата, чупливи зъби	Остър панкреатит
Хепатобилиарни и нарушения		Хипербилирубинемия, увеличение на АЛАТ, увеличение на АСАТ	Отклонения в чернодробните функционални тестове, увеличение на гама-глутамилтрансферазата	Остра чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, обрив, хиперпигментация на кожата, суха кожа, сърбеж, алопеция	Ексфолиативен обрив, лющене на кожата, некролитичен мигриращ еритем, кървави мехурчета, алергичен дерматит, кожна реакция, акнеiformен дерматит, еритема, повишена склонност към образуване на хематоми, пурпура, хиперхидроза, нощни изпотявания, атрофия на ноктите, нарушение на пигментацията, промяна в цвета на кожата, хипертрихоза	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, реакция на фоточувствителност, нарушение на ноктите
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна болка	Мускулни спазми, артралгия, болка в крайник, болка в гърба, болка в шията, болка в костите, оток на става, дискомфорт в крайник, напрежение в мускулите, мускулна слабост	Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна недостатъчност, увеличен серумен креатинин, намалена гломерулна филтрация, увеличена урея в кръвта	Токсична нефропатия, олигурия, хематурия, бъбречно увреждане, полакиурия, повишен серумен креатинин, понижен креатинин в кръвта	

Системо-органични класове <sup>a</sup>	Много чести	Чести	Нечести	Редки / Много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, чувствителност на гърдите, болезнено зърно	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, астения	Възпаление на лигавицата, пирексия, намалено телло, периферен оток, тръпки	Мултиорганна недостатъчност, влошено функционално състояние, болка, оток, гърдна болка, гърден дискомфорт, генерализиран оток, оток на лицето, локализиран оток, увеличение на теллото, бързо насищане, усещане за студ, реакция на мястото на инжектиране, общо неразположение	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Контузия, лекарствена грешка	
<sup>a</sup> Нежеланите реакции в системо-органен клас (SOC) „Изследвания” са преместени в съответните клинично подходящи системо-органични класове, свързани с техния таргетен орган. Различните предпочитани MedDRA термини, които се приемат за клинично подобни са групирани в един термин. <sup>b</sup> вкл. дефект на роговичния епител, ерозия на роговицата, лезия на роговицата, помътняване на роговицата, перфорация на роговицата, кератит, точковиден кератит, улцерозен кератит, намалена зрителна острота, увредено зрение, замъглено зрение.				

#### Други клинични проучвания с Teysuno в комбинация с цисплатин

Въпреки че при проучванията на Teysuno в комбинация с цисплатин, проведени в Япония, се използват дози и схеми на прилагане, различни от този режим, профилът на безопасност от тези проучвания е подобен, като най-честите прояви на токсичност са хематологична, стомашно-чревна токсичност, отпадналост и анорексия.

#### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания с Teysuno, приложен самостоятелно или в комбинация с цисплатин, при педиатрични пациенти.

#### Опит от постмаркетингово наблюдение при пациенти с рак на стомаха

Профилът на безопасност на Teysuno при постмаркетингово проучване за наблюдение на безопасността в Япония при 4 177 пациенти, лекувани с Teysuno за рак на стомаха в напреднал стадий, като цяло е подобен на този, наблюдаван при този режим, и в японските проучвания по регистър (т.е. основните прояви на токсичност са левкоцитопения, анорексия и гадене/повръщане).

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Очна токсичност

Термини за свързана с лечението очна токсичност са комбинирани както следва. Единствената нежелана реакция от степен 3 или по-висока е намалена зрителна острота.



- Зрителното нарушение включва нежелани реакции като замъглено зрение, диплопия, фотопсия, намалена зрителна острота и слепота;
- Нарушението на слъзните жлези включват нежелани реакции на засилено слъзоотделяне, сухо око и придобита дакриостеноза;
- Нарушението на очите включва нежелани реакции на сърбеж в окото, очна хиперемия, дразнене на окото, очно нарушение и усещане за чуждо тяло в окото.

### Невропатия

Съобщава се за централна и периферна невропатия при пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин. Терминът периферна невропатия включва следните съобщени нежелани реакции: периферна сетивна невропатия, парестезия, хипоестезия, периферна невропатия, полиневропатия, невротоксичност и дизестезия.

### Специални популации

#### Старческа възраст (вж. точка 4.2)

Проучването FLAGS, сравняващо безопасността при 71 пациенти  $\geq 70$ -годишна възраст (старческа възраст) и 450 пациенти  $< 70$ -годишна възраст, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, показва, че честотата на всички нежелани реакции от степен 3 и по-висока (62% спрямо 52%), всички сериозни нежелани реакции (30% спрямо 19%) и честотата на преждевременното прекратяване поради нежелани реакции от Teysuno и цисплатин (21% спрямо 12%) се оказва по-висока при пациентите  $\geq 70$ -годишна възраст. Популяционен фармакокинетичен анализ доказва, че експозицията на 5-FU показва тенденция за увеличение с възрастта, но степента на увеличение е в рамките на индивидуалната вариабилност. Тези промени с възрастта са свързани с бъбречната функция, измерена с креатининовия клирънс (вж. точка 5.2).

#### Пол

Не са установени клинично значими разлики за безопасността между мъже (N=382) и жени (N=139) при проучването FLAGS.

#### Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.2)

Сравнение на 218 пациенти с лека степен на бъбречно увреждане на изходно ниво (CrCl от 51 до 80 ml/min) с 297 пациенти с нормална бъбречна функция на изходно ниво (CrCl  $> 80$  ml/min), лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, в проучването FLAGS сочи, че не съществуват клинично значими разлики по отношение на безопасността между пациенти с лека степен на бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция.

В проучване, проведено при пациенти с бъбречно увреждане, най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщени при всички цикли във всички групи са били диария (57,6%), гадене (42,4%), повръщане (36,4%), умора (33,3%) и анемия (24,2%). В това проучване, 7 пациенти с умерено бъбречно увреждане са били лекувани с 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno два пъти дневно, докато 7 пациенти с тежко бъбречно увреждане са получавали 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno веднъж дневно. Не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност в Цикъл 1, при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане. Честотата на нежеланите лекарствени реакции на кръвната и лимфната системи, наблюдавани във всички цикли, при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане, са съответно 28,6% и 44,4%. Дозата на един пациент, в групата с тежко увреждане, е била намалена до 13,2 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно, в началото на Цикъл 12, поради нежелана лекарствена реакция (диария степен 2) в Цикъл 11.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Най-високата еднократно приета доза Teysuno е била 1 400 mg; този пациент е развил левкопения (степен 3). Съобщените прояви на остро предозиране включват гадене, повръщане, диария, мукозит, стомашно-чревно дразнене, кървене, потискане на костния мозък и дихателна недостатъчност. Медицинското лечение на предозиранието трябва да включва обичайните терапевтични и поддържащи мерки с цел коригиране на наличните клинични прояви и предотвратяване на възможните усложнения.

Няма известен антидот в случай на предозиране.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, антиметаболитни средства, АТС код: L01BC53.

#### Механизъм на действие

Teysuno е перорален флуоропиридинов противораков лекарствен продукт. Той представлява комбинация от три активни вещества с фиксирана доза: тегафур, който след абсорбция се превръща в противораковото вещество 5-FU; гимерацил – инхибитор на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) за предотвратяване на разграждането на 5-FU в организма; и отерацил – инхибитор на оротат-фосфорибозилтрансферазата (OPRT), която намалява активността на 5-FU в нормална стомашно-чревна лигавица. Комбинацията на тегафур, гимерацил и отерацил е определена като оптимално моларно съотношение 1:0,4:1 за подържане на експозицията на 5-FU като по този начин да се поддържа противотуморната активност при намаляване на токсичността, свързана със самостоятелното приложение на 5-FU.

Тевафур е предлекарство на 5-FU с добра перорална бионаличност. След перорално приложение тевафур постепенно се превръща в 5-FU *in vivo*, основно чрез CYP2A6 ензимна активност в черния дроб. 5-FU се метаболизира чрез чернодробния ензим DPD. 5-FU се активира в клетките чрез фосфорилиране до активния му метаболит 5-флуоро-деоксиуридин-монофосфат (FdUMP). FdUMP и редуцираният фолат се свързват с тимидилат синтазата, което води до образуване на терциерен комплекс, който инхибира синтеза на ДНК. Освен това 5-флуоруридин-трифосфат (FUTP) се инкорпорира в РНК, като предизвиква нарушение на функциите ѝ.

Гимерацилът инхибира метаболизма на 5-FU, като инхибира обратимо и селективно DPD – основния метаболизиращ ензим за 5-FU, така че се постигат по-високи плазмени нива на 5-FU с прилагане на по-ниска доза тевафур.

След перорално приложение, отерацил се разпределя във високи концентрации в нормалните тъкани на стомашно-чревния тракт, докато в кръвта и туморната тъкан при проучвания върху животни са наблюдавани значително по-ниски концентрации.

## Фармакодинамични ефекти

В проучване с увеличаване на дозата, сравняващо поносимостта на 5-FU в Teysuno и тегафур + гимерацил (без отерацил), дозовото ниво  $25 \text{ mg/m}^2$  не може да бъде достигнато при отсъствие на отерацил, поради наличие на токсичност, ограничаваща дозата (диария степен 3 при 2 пациента и кардиореспираторен арест при 1 пациент) в рамото на тегафур+гимерацил. Фармакокинетичният профил на 5-FU е подобен при наличие или отсъствие на отерацил.

Стойностите на средната максимална концентрация ( $C_{\text{max}}$ ) и на площта под кривата концентрация-време (AUC) на 5-FU са приблизително 3 пъти по-високи след приложение на Teysuno, отколкото след самостоятелно приложение на тегафур, въпреки 16 пъти по-ниската доза на Teysuno ( $50 \text{ mg}$  тегафур) в сравнение с тегафур, приложен самостоятелно ( $800 \text{ mg}$ ), и се обясняват с инхибирането на DPD от гимерацил. Максималната плазмена концентрация на урацил е наблюдавана на четвъртия час с възвръщане към изходните нива за около 48 часа след прилагане на дозата, като показва обратимостта на инхибирането на DPD от гимерацил.

Проучване на ефекта на Teysuno върху сърдечната реполяризация, проведено при пациенти с рак в напреднал стадий, отговаря на определението за отрицателно проучване съгласно указанията на Международната конференция по хармонизация (International Conference on Harmonisation (ICH)). Не е наблюдавана съответна връзка между абсолютните стойности на QTcF интервала или промени спрямо изходните стойности и максималните плазмени концентрации на съставките на Teysuno.

Проучване фаза I установява актуалния режим, като оценява кохорти с Teysuno и цисплатин от  $30 \text{ mg/m}^2$  и  $60 \text{ mg/m}^2$  (наблюдаваните ограничаващи дозата токсичности (DLT) са били умора, диария и дехидратация);  $25 \text{ mg/m}^2$  и  $60 \text{ mg/m}^2$ ; и  $25 \text{ mg/m}^2$  и  $75 \text{ mg/m}^2$ . Въпреки отсъствието на DLT в последната кохорта, дозата на цисплатин не е била повишена повече от  $75 \text{ mg/m}^2$ .

В проучване FLAGS фаза III не се установява видима връзка между AUC на 5-FU (рамо Teysuno/цисплатин) и концентрацията на 5-FU (рамо 5-FU/цисплатин) по време на цикъл 1 и резултатите за ефективност за обща преживяемост (OS) или преживяемост без прогресия (PFS).

Проведено е фаза I проучване, за оценка на ФК на съставките на Teysuno и техните метаболити, при пациенти с карцином, с нарушена бъбречна функция, в сравнение с тези с нормална бъбречна функция. В това проучване, антитуморна активност е измерена чрез най-добър пълен туморен отговор. Повечето от пациентите (70,4%), са имали стабилно заболяване като най-добър отговор (въз основа на оценката на изследователя по RECIST критерия) и 29,6% от пациентите са имали прогресиращо заболяване, като най-добър общ отговор. В първия цикъл на лечение не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност.

## Рак на стомаха в напреднал стадий:

Данните от многоцентрово, многонационално (изключващо Азия), рандомизирано, контролирано, отворено клинично проучване фаза III (FLAGS) подкрепят употребата на Teysuno в комбинация с цисплатин за лечение на пациенти с рак на стомаха в напреднал стадий. В това проучване 521 пациенти са рандомизирани на лечение с Teysuno ( $25 \text{ mg/m}^2$  перорално два пъти дневно в продължение на 21 дни, последвани от 7-дневен период на почивка) и цисплатин ( $75 \text{ mg/m}^2$  интравенозна инфузия на всеки 4 седмици); а 508 пациента са рандомизирани на лечение с 5-FU ( $1000 \text{ mg/m}^2/24$  часа под формата на продължителна интравенозна инфузия от дни 1 до 5, които се повтарят на всеки 4 седмици) и цисплатин ( $100 \text{ mg/m}^2$  като интравенозна инфузия на ден 1, повтаряна на всеки 4 седмици).

Характеристиките на пациентите са представени на таблица 8.

Таблица 8: Демографски и изходни характеристики на пациентите в проучването FLAGS

	Teysuno + Цисплатин 75 mg/m <sup>2</sup> (N=521)	5-5-FU + Цисплатин 100 mg/m <sup>2</sup> (N=508)
Пол, n (%)		
Мъже	382 (73)	347 (68)
Жени	139 (27)	161 (32)
Възраст, години		
Медиана (Диапазон)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Раса, n (%)		
Бяла		
Черна или афроамериканска	447 (86)	438 (86)
Азиатска	5 (1,0)	7 (1,4)
Американски индианци или ескимоси	4 (0,8)	4 (0,8)
Други	4 (0,8)	6 (1,2)
Други	61 (12)	53 (10)
Функционално състояние по ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Локализация на първичната лезия, n (%)		
Стомах		
Място на съединение на стомаха и хранопровода	438 (84)	417 (82)
Двете	82 (16)	88 (17)
Двете	1 (0,2)	3 (0,6)
Метастатично заболяване, n (%)		
≥2 метастатични места	497 (95)	488 (96)
≥2 метастатични места	340 (65)	327 (64)

По отношение на първичната крайна точка на обща преживяемост Teysuno в комбинация с цисплатин показва не по-малка ефективност от 5-FU в комбинация с цисплатин (вж. таблица 9). По време на основния анализ, медианата на периода на проследяване за обща преживяемост при пълния набор данни за анализ е бил 18,3 месеца.

Таблица 9: Обща преживяемост и преживяемост без прогресия във FLAGS

Крайна точка Популация	Teysuno + Цисплатин		5-FU + Цисплатин		Коефициент на риск [95% ДИ]
	N	Медиана [95% ДИ]. месеци	N	Медиана [95% ДИ]. месеци	
Обща преживяемост					
„Планирани за лечение“	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Пълен набор данни за анализ	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Преживяемост без прогресия					
Пълен набор данни за анализ	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

ДИ = доверителен интервал; Пълен набор данни за анализ = всички рандомизирани лекувани пациенти, анализирани според разпределението (популация на основния анализ)

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Teysuno във всички подгрупи на педиатричната популация при стомашен аденокарцином (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (РК) при еднократно и многократно прилагане на Teysuno в комбинация с цисплатин е оценена в три проучвания. Проведени са осемнадесет допълнителни фармакокинетични проучвания с прилагане на съответния режим като монотерапия. Всичките проучвания са проведени при раковоболни пациенти.

### Абсорбция

След прилагане на еднократна доза от 50 mg Teysuno (изразена като съдържание на тегафур) при мъже (приблизително 30 mg/m<sup>2</sup> въз основа на телесна повърхност от 1,56 до 2,10 m<sup>2</sup> за типичен пациент; N=14), медианата на T<sub>max</sub> на компонентите на Teysuno тегафур, гимерацил и отерацил е съответно 0,5, 1,0 и 2,0 часа, а средната ± стандартно отклонение (SD) AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub> са 1 4595 ± 4 340 ng час/ml и 1 762 ± 279 ng/ml на тегафур, 1 884 ± 640 ng час/ml и 452 ± 102 ng/ml на гимерацил, 556 ± 281 ng час/ml и 112 ± 52 ng/ml на отерацил. Медианата на T<sub>max</sub> на 5-FU е 2,0 часа, а средната AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub> са 842 ± 252 ng час/ml и 174 ± 58 ng/ml. Нивата на тегафур, гимерацил, отерацил и 5-FU са измерими в продължение на 10 часа след прилагане на дозата. След прилагане на дози от 30 mg/m<sup>2</sup>, стационарно състояние на тегафур, гимерацил и отерацил се достига най-късно до ден 8.

След прилагане на многократна доза (30 mg/m<sup>2</sup>, изразена като съдържание на тегафур два пъти дневно в продължение на 14 дни; N=10), медианата на T<sub>max</sub> на тегафур, гимерацил и отерацил е съответно 0,8, 1,0 и 2,0 часа, а съответната средна ± SD AUC<sub>(0-12h)</sub> и C<sub>max</sub> е 19 967 ± 6 027 ng час/ml и 2 970 ± 852 ng/ml на тегафур, 1 483 ± 527 ng час/ml и 305 ± 116 ng/ml на гимерацил и 692 ± 529 ng час/ml и 122 ± 82 ng/ml на отерацил. Медианата на T<sub>max</sub> за 5-FU е 2,0 часа, а средната AUC<sub>(0-12h)</sub> и C<sub>max</sub> са съответно 870 ± 405 ng час/ml и 165 ± 62 ng/ml.

Приложението на Teysuno с храна води до намаление на AUC<sub>0-inf</sub> на отерацил приблизително 71%, а на гимерацил – приблизително 25% спрямо приложението им на гладно. Едновременното прилагане на инхибитор на протонната помпа (PPI) намалява ефекта на храната върху фармакокинетичния профил на отерацил, но не в достатъчни граници, за да залечи напълно ефекта на храната. Наблюдава се 15% намаление на AUC<sub>0-inf</sub> на 5-FU в присъствието на храна спрямо условията на гладно, а експозицията на тегафур не се повлиява от храната (което показва липса на ефект на храната).

Средната AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub> на 5-FU са приблизително 3 пъти по-големи след приложение на Teysuno (50 mg изразени като съдържание на тегафур), отколкото след приложение само на тегафур (800 mg), докато AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub> на метаболита на 5-FU α-флуоро-β-аланин (FBAL) са приблизително от 15 до 22 пъти по-ниски след приложението на Teysuno, в сравнение след приложението на тегафур.

Компонентът на Teysuno отерацил не променя фармакокинетичните профили на 5-FU, тегафур, гимерацил, FBAL или урацил. Компонентът гимерацил не повлиява фармакокинетичния профил на тегафур.

### Разпределение

Отерацил, гимерацил, 5-FU и тегафур се свързват с протеините съответно 8,4%, 32,2%, 18,4% и 52,3%. Свързването с протеините в човешкия серум не зависи от концентрацията в диапазон от 0,1 до 1,0 µg/ml за отерацил, гимерацил и 5-FU, и 1,2 до 11,8 µg/ml за тегафур.

Няма налични клинични данни за разпределението на белязани с изотопи компоненти на Teysuno. Въпреки че за Teysuno, приложен интравенозно при хора, няма налични данни, от данните за привидния обем на разпределение и екскрецията в урината обемът на разпределение може да бъде изчислен грубо, на 16 l/m<sup>2</sup>, 17 l/m<sup>2</sup> и 23 l/m<sup>2</sup> съответно за тегафур, гимерацил и отерацил.

## Биотрансформация

Основният метаболитен път за тегафур е през превръщане в 5-FU чрез CYP2A6 в черния дроб, докато гимерацил е стабилен в хомогенат на човешки черен дроб (фракция S9) с аденозин 3'-фосфат 5'-фосфосулфат литиева сол (PAPS; кофактор за сулфотрансфераза) или никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH). Въз основа на резултати от проучвания *in vitro*, една част от отерацила се разгражда неензимно до 5-азаурацил (5-AZU) от стомашния сок, а след това се превръща в циануринова киселина (CA) в храносмилателния тракт. 5-AZU и CA не инхибират ензимната активност на OPRT. Само малко количество отерацил се метаболизира в черния дроб поради ниския му пермеабилитет.

*In vitro* оценяване посредством човешки чернодробни микрозомни показва, че нито тегафур, нито гимерацил или отерацил показват някакъв свързан инхибиращ ефект върху ензимните активности на изследваните изоформи на цитохром P450 (т.е. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4).

*In vitro* оценяване с използване на първични култури от човешки хепатоцити показва, че тегафур (0,7-70  $\mu\text{M}$ ), гимерацил (0,2-25  $\mu\text{M}$ ) и отерацил (0,04-4  $\mu\text{M}$ ) притежават малък или не притежават индуктивен ефект върху метаболитната активност на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4/5.

При използване на плазмените концентрации на урацил за оценяване на активността на DPD в клинични проучвания, не са наблюдавани изразени промени в плазмените концентрации на урацил след прилагане на еднократна доза от 800 mg тегафур, докато плазмените концентрации на урацил се увеличават значително след приложение на еднократна доза 50 mg Teysuno (отразява инхибирането на DPD от гимерацил). След еднократно (50 mg) и многократно (30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно) прилагане на Teysuno при мъже, максималните концентрации на урацил, отразяващи инхибирането на DPD, са наблюдавани приблизително 4 часа след дозата. След еднократно и многократно прилагане е наблюдавано сходно инхибиране. Плазмените концентрации на урацил се възвръщат към изходните нива приблизително 48 часа след прилагане, което показва обратимост на инхибирането на DPD от гимерацил.

## Елиминиране

При човека привидният терминален елиминационен полуживот ( $T_{1/2}$ ) на 5-FU, наблюдаван след приложение на Teysuno (съдържащ тегафур, предлекарство на 5-FU), е по-дълъг (приблизително 1,6 – 1,9 часа) от този, съобщаван преди това, след интравенозно приложение на 5-FU (от 10 до 20 минути). След еднократна доза Teysuno, стойностите на  $T_{1/2}$  са в диапазон от 6,7 до 11,3 часа за тегафур, от 3,1 до 4,1 часа за гимерацил и от 1,8 до 9,5 часа за отерацил.

След еднократна доза Teysuno, приблизително от 3,8% до 4,2% от приложения тегафур, от 65% до 72% от приложения гимерацил и от 3,5% до 3,9% от приложения отерацил се екскретират непроменени в урината. Относно метаболитите, от 9,5% до 9,7% от приложения тегафур се екскретират в урината като 5-FU и приблизително от 70% до 77% като FBAL, което е приблизително от 83% до 91% от приложената доза Teysuno (общо тегафур + 5-FU + FBAL). Не е наблюдаван ефект на гимерацил върху бъбречния клирънс на тегафур, FBAL и 5-FU след приложение на Teysuno, в сравнение с техния клирънс след приложение само на тегафур.

## Линейност/нелинейност

В японско проучване фаза I, което използва 5 дозови групи с дози в диапазон от 25 до 200 mg/човек, е налице пропорционално на дозата увеличение на експозицията за тегафур, гимерацил и отерацил. Увеличението на експозицията на 5-FU обаче показва тенденция към по-голямо от пропорционалното увеличение спрямо увеличаващата се доза тегафур.

## Фармакокинетика при специални популации

### Популационна РК

Популационен РК анализ на компонентите на Teysuno и техните метаболити оценява влиянието на различни фактори, включително пол, възраст, храна, етническа принадлежност (бяла сравнена с азиатска), бъбречна и чернодробна функция при 315 пациенти. Бъбречната функция, отразена от креатининовия клирънс, е основният фактор, който повлиява експозицията на гимерацил и 5-FU. С намаление на бъбречната функция се наблюдава увеличение на експозицията на 5-FU в стационарно състояние. Този анализ показва също така, че тенденцията в промените на фармакокинетиката на Teysuno, наблюдавани с увеличението на възрастта, са свързани с промени в бъбречната функция, както е измерено с креатининовия клирънс.

### Бъбречно увреждане

В проучване фаза I на монотерапия с Teysuno, което изследва фармакокинетиката на компонентите и метаболитите при пациенти с нормална и нарушена бъбречна функция, пациентите с леко бъбречно увреждане (CrCl от 51 до 80 ml/min), получаващи монотерапия с еднаква доза от 30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно (максимално поносима доза за монотерапия) като пациентите с нормална бъбречна функция (CrCl >80 ml/min), има увеличение на средната AUC<sub>0-inf</sub> на 5-FU спрямо тази на нормалните пациенти. Пациентите с умерено бъбречно увреждане (CrCl от 30 до 50 ml/min), които получават намалена доза от 20 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, не показват значимо увеличение на средната AUC<sub>0-inf</sub> на 5-FU в сравнение с това на нормалната група. Увеличението на експозицията на 5-FU при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане в това проучване, заедно с резултатите от симулацията във фармакокинетичния анализ, предполага, че доза Teysuno от 25 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане може да постигне плазмени концентрации на 5-FU, подобни на тези, получени при пациенти с нормална бъбречна функция, получаващи 30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно като монотерапия, а също и тези с умерено бъбречно увреждане, получаващи 20 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно.

След намалена доза от 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno, прилагана веднъж дневно при групата с тежка бъбречна недостатъчност (CrCl < 30 ml/min), AUC<sub>0-inf</sub> на единичната доза и AUC<sub>0-τ</sub> на многократната доза 5-FU, са приблизително 2 пъти по-високи в групата с тежко бъбречно увреждане, в сравнение с тези, наблюдавани при групата с нормална бъбречна функция, получаващи 30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Следователно, би могло да се очаква, че ежедневната експозиция на 5-FU ще бъде сравнима в тези групи, като дневната експозиция при пациентите в групата с тежко бъбречно увреждане се основава на прилагането на Teysuno веднъж дневно, докато дневната експозиция на 5-FU при пациентите в групата с нормална бъбречна функция, се основава на прилагането на Teysuno два пъти дневно. Трябва да се отбележи обаче, че експозицията на 5-FU може да бъде променлива и неочаквано по-висока, при пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради въздействието на колебанията в бъбречната функция при тези пациенти.

### Чернодробно увреждане

Няма значими различия в AUC на 5-FU, тегафур, гимерацил или отерацил след еднократно или многократно прилагане на Teysuno от 30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане, в сравнение с тези с нормална чернодробна функция. След прилагане на еднократна доза има статистически значимо намаление на C<sub>max</sub> на 5-FU и гимерацил в групата с тежко чернодробно увреждане спрямо тази на нормалната група, но тази разлика не е наблюдавана след приложение на многократна доза.

### Етнически различия

Проучване фаза I изследва фармакокинетиката при монотерапия с Teysuno при пациенти от азиатски (Китай/Малайзия) произход и бели (САЩ) пациенти. В съответствие с по-ниската активност на CYP2A6 при пациентите от азиатски произход, AUC<sub>0-12</sub> на тегафур е била по-висока, а T<sub>1/2</sub> е било по-дълго при азиатската група, в сравнение с групата бели. AUC<sub>0-12</sub> за гимерацил и урацил са били сравними между двете групи, което предполага, че инхибирането на DPD е подобно при азиатската група и при групата бели. Разликата в експозицията на 5-FU при двете групи не е статистически значима. AUC<sub>0-12</sub> на отерацил при азиатската група е приблизително половината от тази на групата бели, въпреки че тази разлика не е статистически значима поради голямата ѝ индивидуална вариабилност.

Проучвания при японски пациенти подсказват ефект на CYP2A6\*4 полиморфизъм върху фармакокинетиката на Teysuno. Въпреки че вариантите на CYP2A6 са свързани с вариабилност на фармакокинетиката на тегафур, AUC на гимерацил, който се влияе от бъбречната функция, е ключовата детерминанта при вариабилността на фармакокинетиката на 5-FU. В проучване фаза III (FLAGS) AUC на тегафур е значимо по-висока при пациенти с алел CYP2A6\*4, въпреки че не се установява значима разлика по отношение на AUC на 5-FU и честотата на нежеланите реакции. Следователно различията в CYP2A6 полиморфизма между азиатската популация и популацията от САЩ не изглежда да е ключова детерминанта за различията между популациите в максимално поносимата доза (MTD). Наличните ограничени данни за CYP2A6\*4/\*4 генотипа при японски пациенти, лекувани с Teysuno, обаче, предполагат значимо намалени нива на 5-FU при тази субпопулация. Не може да се даде препоръка за дозата при тази субпопулация. Този CYP2A6\*4 алел е рядък при бялата популация.

### Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Teysuno при педиатрични пациенти.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни показват изменения, типично свързани с приложението на противораков лекарствен продукт, разкриващи цитотоксични ефекти върху популации от бързо делящи се клетки, като анемия, намаление на функцията имунната и храносмилателната система, прекъсване на сперматогенезата и атрофия на мъжките и женски репродуктивни органи.

Лечението с Teysuno предизвиква различни кожни ефекти при плъхове (кератоза на лапите и опашката) и при кучета (крусти по кожата и ерозии). Освен това след многократно прилагане са наблюдавани хиперпигментация на кожата и очите, както и помътняване на роговицата при кучета и катаракти при плъхове. Тези изменения са обратими.

Teysuno изглежда не засяга мъжкия фертилитет при плъхове; въпреки това, приложението по всяко време след зачеване води до редица външни, висцерални и скелетни аномалии на фетуса при плъхове и зайци. Следователно съществува висок риск за развитие на токсичност при клинични дози, основно дължаща се на тегафур (5-FU) и в по-малка степен на отерацил.

Teysuno не е карциногенен нито при плъхове, нито при мишки. Не е установено Teysuno да е мутагенен при *in vitro* при теста на Ames. Teysuno е кластогенен *in vitro* при използване на клетки от бял дроб на китайски хамстер и е слабо кластогенен *in vivo* при костен мозък от мишка.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**



#### Капсулно съдържимо

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

#### Състав на капсула

Желатин

Червен железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Натриев лаурилсулфат

Талк

#### Мастило

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

FD&C Син № 2 алуминиев лак (E132)

Карнаубски восък

Избелен шеллак

Глицерил моноолеат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

PCTFE/PVC/Al непрозрачни блистери, съдържащи или 42 капсули (3 блистера, всеки съдържащ 14 капсули), 84 капсули (6 блистера, всеки съдържащ 14 капсули) или 126 капсули (9 блистера, всеки съдържащ 14 капсули).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

След работа с капсулите ръцете трябва да се измиват.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Nordic Group BV  
Siriusdreef 22  
2132 WT Hoofddorp  
Холандия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 март 2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg тегафур (tegafur), 5,8 mg гимерацил (gimeracil) и 15,8 mg отерацил (oteracil) (под формата на 19,6 mg отерацил монокалий).

Помощно вещество/помощни вещества

Всяка твърда капсула съдържа 93,6 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Капсулата е с непрозрачно бяло тяло и непрозрачна бяла капачка с отпечатано „ТС442“ в сив цвят.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Teysuno е показан при възрастни за лечение на рак на стомаха в напреднал стадий, когато се прилага в съчетание с цисплатин (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Teysuno трябва да се назначава само от квалифициран лекар с опит в лечението на раковоболни пациенти с антинеопластични лекарствени продукти.

#### Дозировка

Стандартната препоръчвана доза Teysuno, когато се прилага в съчетание с цисплатин, е 25 mg/m<sup>2</sup> (изразено като съдържание на тегафур) два пъти на ден, сутрин и вечер, в продължение на 21 дни последователно, последвани от 7 дни почивка (1 лечебен цикъл). Този лечебен цикъл се повтаря на всеки 4 седмици.

Стандартните и намалените дози на Teysuno и цисплатин, както и изчисленията въз основа на телесната повърхност (BSA) за дозите Teysuno, приложени в съчетание с цисплатин, са представени съответно в таблица 1 и таблица 2. Телесната повърхност на пациента трябва да се изчисли отново и дозата на Teysuno съответно да се коригира, ако теглото на пациента се е увеличило или намалило с  $\geq 10\%$  спрямо това, което е приложено при предшестващото изчисление на телесната повърхност, а промяната очевидно не се дължи на задържане на течности.

Препоръчаната доза цисплатин при този режим е  $75 \text{ mg/m}^2$ , приложена чрез интравенозна инфузия, приложена един път на всеки 4 седмици. Приложението на цисплатин трябва да бъде прекратено след 6 без спиране на приема на Teysuno. Ако цисплатинът се спре преди 6 цикъла, то самостоятелното лечение с Teysuno може да бъде възобновено, когато се покрият критериите за възобновяване на лечението.

Пациентите, лекувани с Teysuno в съчетание с цисплатин, трябва да бъдат строго наблюдавани, и трябва често да се извършват лабораторните изследвания, включващи хематология, чернодробна и бъбречна функция и серумните електролити. Лечението трябва да бъде преустановено, ако се наблюдава прогресиране на заболяването или непоносима токсичност.

Направете справка с кратката характеристика (КХП) на цисплатин за хиперхидратация преди лечението.

На пациентите трябва да се осигурят рецепти за амбулаторно лечение с антиеметични и антидиарийни лекарствени продукти.

### Дози на Teysuno

Таблица 1: Стандартна доза и позволени намаления на дозата за Teysuno и/или за цисплатин

Лекарствен продукт	Стандартна доза ( $\text{mg/m}^2$ )		Намаление на дозата 1 ( $\text{mg/m}^2$ )		Намаление на дозата 2 ( $\text{mg/m}^2$ )
Teysuno	25 <sup>a</sup>	→	20 <sup>a</sup>	→	15 <sup>a</sup>
и/или					
Цисплатин	75	→	60	→	45
<sup>a</sup> Изразено като съдържание на тегафур.					

### Изчисления на дозата на Teysuno

Таблица 2: Изчисления на стандартна и намалена доза според телесната повърхност ( $\text{m}^2$ )

Доза на Teysuno	Всяка доза в $\text{mg}$ (всяко прилагане) <sup>a</sup>	Обща дневна доза в $\text{mg}^a$	Брой капсули за всяка доза (2 дози/ден)	
Стандартна доза <sup>a</sup> : $25 \text{ mg/m}^2$			15 $\text{mg}$ капсула <sup>a</sup> (кафява/бяла)	20 $\text{mg}$ капсула <sup>a</sup> (кафява)
$\text{BSA} \geq 2,30 \text{ m}^2$	60	120	0	3
$\text{BSA} = 2,10 - 2,29 \text{ m}^2$	55	110	1	2
$\text{BSA} = 1,90 - 2,09 \text{ m}^2$	50	100	2	1
$\text{BSA} = 1,70 - 1,89 \text{ m}^2$	45	90	3	0
$\text{BSA} = 1,50 - 1,69 \text{ m}^2$	40	80	0	2
$\text{BSA} = 1,30 - 1,49 \text{ m}^2$	35	70	1	1
$\text{BSA} \leq 1,29 \text{ m}^2$	30	60	2	0
<b>Първо намаление на доза<sup>a</sup>: на <math>20 \text{ mg/m}^2</math></b>				
$\text{BSA} \geq 2,13 \text{ m}^2$	45	90	3	0
$\text{BSA} = 1,88 - 2,12 \text{ m}^2$	40	80	0	2
$\text{BSA} = 1,63 - 1,87 \text{ m}^2$	35	70	1	1
$\text{BSA} = 1,30 - 1,62 \text{ m}^2$	30	60	2	0
$\text{BSA} \leq 1,29 \text{ m}^2$	20	40	0	1
<b>Второ намаление на доза<sup>a</sup>: на <math>15 \text{ mg/m}^2</math></b>				
$\text{BSA} \geq 2,17 \text{ m}^2$	35	70	1	1
$\text{BSA} = 1,67 - 2,16 \text{ m}^2$	30	60	2	0
$\text{BSA} = 1,30 - 1,66 \text{ m}^2$	20	40	0	1
$\text{BSA} \leq 1,29 \text{ m}^2$	15	30	1	0
BSA да се изчислява до 2 знака след десетичната запетая.				
<sup>a</sup> Изразено като съдържание на тегафур.				

## Коригиране в хода на лечението

### *Общо*

Токсичността, дължаща се на приложението на Teysuno, трябва да бъде лекувана със симптоматични средства и/или прекъсване на лечението или намаление на дозата. Пациентите, приемащи Teysuno, трябва да са информирани за рисковете и да са инструктирани да се свържат незабавно с лекаря си, ако се прояви умерена или тежка токсичност.

Дозите, пропуснати поради токсичност, не се компенсират, а ако пациент повърне след приемане на доза, тази доза не трябва да се компенсира.

След като дозата на Teysuno е била намалена веднъж, то тя не трябва да се увеличава отново.

### *Критерии за промяна на дозата на Teysuno*

Промените на дозата поради токсичност трябва да стават в съответствие с таблици 1, 3, 4 и 5. В случай на токсичност могат да се направят максимум две последователни намаления на дозата за всеки лекарствен продукт така, както е описано в таблица 1. Всяко от намаленията на дозата понижава дозата с около 20-25%. Вижте таблица 2 за подробности относно броя на капсули Teysuno, които трябва да се приемат за всяко дозово ниво. Относно минималните критерии за възобновяване на лечението с Teysuno вижте таблица 6.

Промени в дозите на Teysuno при токсичност, когато се прилага в съчетание с цисплатин, могат да се осъществят по два начина.

- *В хода на 4-седмичен цикъл на лечение*

Teysuno трябва да се дава само от ден 1 до 21 на всеки цикъл, т.е. лечението не трябва да се прилага от ден 22 до 28 на цикъл. Пропуснатите дни лечение в един цикъл, когато приемът на лекарството е прекратен поради токсичност, не трябва да бъдат компенсирани.

В хода на лечебен цикъл коригирането на дозата трябва да се извършва за всеки отделен лекарствен продукт, за който се смята, че е причинно свързан с токсичността, ако такова разграничение е възможно. Ако се приеме, че и двата лекарствени продукта причиняват токсичността или е невъзможно да се направи разграничение, тогава дозата и на двата продукта трябва да се намали в съответствие с таблицата за препоръчаното намаление на дозата.

- *При започване на последващи цикли на лечение*

Ако има показания за отлагане на лечение с Teysuno или цисплатин, тогава приложението на двата лекарствени продукта трябва да се отложи, докато изискванията за повторно включване на двата лекарствени продукта бъдат изпълнени, освен ако един от тези продукти не е бил спрян окончателно.

Промени в дозата на Teysuno поради нежелани реакции, с изключение на хематологична и бъбречна токсичност.

Таблица 3: Таблица за намаление на дозата на Teysuno поради обща токсичност, свързана с лечението, с изключение на хематологична и бъбречна токсичност

Степени на токсичност <sup>a</sup>	Промени в дозата на Teysuno в рамките на лечебен цикъл от 21 дни	Коригиране на дозата на Teysuno за следващо прилагане/следващ цикъл
<b>Степен 1</b>		
Всяка проява	Лечението се запазва при същото ниво на дозата	Няма
<b>Степен 2<sup>b,c</sup></b>		
Всяка проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Няма
<b>Степен 3 или по-висока<sup>c</sup></b>		
Първа проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Намалява се с 1 дозово ниво спрямо предходното
Втора проява	Прекъсва се лечението до степен 0 или 1	Намалява се с 1 дозово ниво спрямо предходното
Трета проява	Спиране на лечението	Спиране на лечението
<sup>a</sup> Според Общите терминологични критерии за нежелани реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) на Програмата за оценка на лечението на рака (Cancer Therapy Evaluation Program), Национален институт по рака на САЩ (US National Cancer Institute), версия 3.0. <sup>b</sup> За степен 2 гадене и/или повръщане антиеметичното лечение трябва да бъде оптимизирано преди спиране на Teysuno. <sup>c</sup> По лична преценка на лекуващия лекар пациентът може да продължи с лечението без намаление или преустановяване поради нежелани реакции (независимо от степента), за които се счита, че е малко вероятно да станат сериозни или животозастрашаващи (например алопеция, промени в половата функция и суха кожа).		

#### Промени в дозата при бъбречна токсичност

Преди началото на лечението в ден 1 за всеки цикъл трябва да се определя креатининовия клирънс (CrCl).

Таблица 4: Промяна в дозата на Teysuno и цисплатин в съответствие със стойностите на креатининовия клирънс в началото на цикъла на лечение

Креатининов клирънс	Промяна в дозата на Teysuno в началото на цикъла на лечение	Промяна в дозата на цисплатин в началото на цикъла на лечение
≥50 ml/min	Без промяна в дозата	Без промяна в дозата
от 30 до 49 ml/min	Начало на лечението с 1 ниво намаление на дозата	Начало на лечението с 50% намаление на дозата спрямо предходния цикъл
<30 ml/min <sup>a</sup>	Прекратяване на лечението до достигане на критерия за възобновяването му (≥30 ml/min), след което лечението започва с 1 ниво намаление на дозата	Прекратяване на лечението с цисплатин до достигане на критерия за възобновяването му (≥30 ml/min), след което лечението започва с 50% намаление на дозата спрямо предходния цикъл
<sup>a</sup> Лечение на пациенти със CrCl<30 ml/min не се препоръчва, освен ако ползите от лечението с Teysuno значително надвишават рисковете. За упътване, вижте параграф <u>Промени в дозата при специални популации/бъбречно увреждане</u> .		

### Промени в дозата при хематологична токсичност

Таблица 5: Хематологична токсичност, при която лечението с Teysuno трябва временно да се преустанови

Единици	Неутрофили	Тромбоцити	Хемоглобин	Промяна в дозата на Teysuno
IU	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Прекратяване на лечението до достигане на критерия за възобновяването му (вж. таблица 6), след което лечението се възобновява с 1 ниво намаление на дозата.

### Критерии за възобновяване на лечението с Teysuno

Таблица 6: Минимални критерии за възобновяване на лечението с Teysuno след спирането му поради токсичност

Нехематологична	Хематологична
Изходна или от степен 1	Брой на тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$
Изчислен креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Хемоглобин $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
CrCl трябва да бъде изчислен в началото на всеки цикъл преди започване на лечението с Teysuno на ден 1.	
<sup>a</sup> Лечение на пациенти със CrC $<30 \text{ ml/min}$ не се препоръчва, освен ако ползите от лечението с Teysuno значително надвишават рисковете. За упътване, вижте параграф <u>Промени в дозата за специални популации/бъбречно увреждане</u> .	

### Промени в дозата за специални популации

#### Бъбречно увреждане

- Леко бъбречно увреждане (CrCl от 51 до 80 ml/min)

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

- Умерено тежко бъбречно увреждане (CrCl от 30 до 50 ml/min)

Препоръчаната стандартна доза при пациенти с умерено бъбречно увреждане е  $20 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно (изразено като съдържание на тегафур) (вж. точки 4.8 и 5.2).

- Тежко бъбречно увреждане (CrCl по-нисък от 30 ml/min)

Приложението на Teysuno не се препоръчва, поради възможна по-висока честота на нежелани реакции на кръвната и лимфната системи, освен ако ползите несъмнено надхвърлят рисковете (вж. точки 4.4 и 4.8), въпреки че би могло да се очаква приблизително сходна дневна експозиция на 5-FU, при пациенти с тежко бъбречно увреждане, на доза от  $20 \text{ mg/m}^2$  веднъж дневно, в сравнение с  $30 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно, при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.2).

Няма налични данни по отношение на прилагането на Teysuno при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ диализа (вж. точка 4.3).

### *Старческа възраст*

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти на възраст  $\geq 70$  години (вж. точка 4.8).

### *Чернодробно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

### *Раса*

Не се препоръчва коригиране на стандартната доза при пациенти от азиатската етническа принадлежност (вж. точка 5.2).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Teysuno при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена. Липсват данни. По тази причина Teysuno не трябва да се прилага при деца или юноши под 18-годишна възраст.

### Начин на приложение

Капсулите трябва да се приемат с вода през устата поне 1 час преди или 1 час след хранене (вж. точка 5.2).

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към някое от активните вещества (тегафур, гимерацил и отерацил) или към някое от помощните вещества (вж. точки 4.4 и 6.1)
- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции при лечение с флуоропиримидини
- Известна недостатъчност на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD)
- Бременност и кърмене
- Тежко потискане на костния мозък (тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения; вж. точка 4.2, таблица 5)
- Краен стадий на бъбречно заболяване, изискващ диализа.
- Едновременно приложение на други флуоропиримидини с Teysuno
- Лечение в рамките на 4 седмици с инхибитори на DPD, включително със соривудин или химично родните му аналози, като бривудин
- Противопоказания за цисплатин; направете справка в кратката характеристика (КХП) на цисплатина



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ограничаващата дозата токсичност включва **диария и дехидратация**. Повечето нежелани реакции са обратими и могат да се овладеят със симптоматично лечение, прекъсване на дозата и намаления на същата.

##### Потискане на костния мозък

При пациентите, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, се съобщава за свързано с лечението потискане на костния мозък, включващо неутропения, левкопения, тромбоцитопения, анемия и панцитопения. Пациентите с нисък брой на белите кръвни клетки трябва да бъдат внимателно мониторираны за инфекция и за риск от други усложнения на неутропенията и лекувани според медицинските показания (т.е. с антибиотици, гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF)). При пациентите с нисък брой тромбоцити съществува повишен риск от кървене и трябва да бъдат внимателно мониторираны. Дозата би трябвало да се промени според препоръките в точка 4.2.

##### Диария

Пациентите с диария трябва да бъдат внимателно мониторираны и в случай на дехидратация да бъде възстановена загубата на течности и електролити. Трябва да се прилага профилактично лечение за диария, както е показано. Стандартното антидиарийно лечение (като например лоперамид) и интравенозно прилагане на течности/електролити трябва да започне рано при развитие на диария. При настъпване на диария от степен 2 или по-висока трябва да се предприеме временно спиране/коригиране на дозата, ако симптомите персистират въпреки адекватното лечение.

##### Дехидратация

Дехидратацията и всички съпътстващи електролитни нарушения трябва да бъдат предотвратени или коригирани в началото. Пациенти с анорексия, астения, гадене, повръщане, диария, стоматит и стомашно-чревна обструкция трябва да се мониторира внимателно за признаци на дехидратация. Дехидратацията трябва да се овладява агресивно с рехидратиране и други подходящи мерки. Ако настъпи дехидратация втора степен 2 (или по-висока), лечението трябва да бъде спряно незабавно и да се коригира дехидратацията. Лечението не трябва да се възобновява, докато дехидратацията и подлежащите причини за нея не бъдат коригирани или адекватно контролирани. При необходимост трябва да се направят промени в дозата при настъпване на нежеланата реакция (вж. точка 4.2).

##### Бъбречна токсичност

Лечението с Teysuno в комбинация с цисплатин може да е свързано с временно намаление на скоростта на гломерулна филтрация, причинено главно от преренални фактори (като например дехидратация, електролитен дисбаланс и т.н.). При пациенти, получавали Teysuno в комбинация с цисплатин, са съобщени нежелани реакции от степен 3 и по-висока, като например повишен креатинин в кръвта, намален креатининов клирънс, токсична нефропатия и остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). За да се открият ранни промени в бъбречната функция в хода на лечението, трябва да се мониторира внимателно показателите за бъбречната функция (като например серумен креатинин, CrCl). Ако се наблюдава влошаване на скоростта на гломерулната филтрация, дозата на Teysuno и/или цисплатин трябва да бъде коригирана според таблица 4 и да се предприемат съответните поддържащи мерки (вж. точка 4.2).

Дехидратацията и диарията могат да засилят риска от бъбречна токсичност при цисплатин. Трябва да се приложи хиперхидратация (форсирана диуреза) съгласно КХП на цисплатин, за да се намали рискът от бъбречна токсичност, свързан с лечението с цисплатин.

Гимерацил увеличава експозицията на 5-флуороурацил (5-FU) чрез инхибиране на DPD, главният ензим за метаболизиране на 5-FU. Гимерацил се очистива основно през бъбреците (вж. точка 5.2); затова при пациенти с бъбречна недостатъчност бъбречният клирънс на гимерацил е намален и по този начин се увеличава експозицията на 5-FU. Може да се очаква токсичността, свързана с лечението, да се засили с увеличаване на експозицията на 5-FU (вж. точка 5.2).

### Тежко бъбречно увреждане

Лечение с Teysuno не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради възможна по-висока честота на нежелани реакции на кръвната и лимфната системи и възможността от неочаквано по-висока експозиция на 5-FU, в резултат на колебанията в бъбречната функция при тези пациенти, освен ако ползите несъмнено надхвърлят рисковете (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

### Очна токсичност

Най-честите очни нарушения, свързани с лечението, при пациенти от проучвания в Европа/САЩ, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, са нарушения на слъзните жлези (8,8%), включващи засилено съзене, сухо око и придобита дакриостеноза (вж. точка 4.8).

Повечето очни реакции ще отзвучат или ще се подобрят със спиране на лекарствения продукт и правилно лечение (поставяне на изкуствени слъзи, очни капки с антибиотик, имплантиране на стъклени или силиконови тръби в слъзните отвори или канали и/или ползване на очила вместо контактни лещи). Трябва да се положат усилия, за да се осигури ранното откриване на очни реакции, включително ранен преглед при офталмолог в случай на персистиращи или намаляващи зрението очни симптоми, като например съзене или корнеални симптоми.

Направете справка в КХП на цисплатин за очните нарушения, наблюдавани при лечението с цисплатин.

### Антикоагуланти, производни на кумарина

При пациенти, получаващи перорални антикоагуланти, производни на кумарина антикоагулантният отговор трябва да се проследява внимателно (Международно нормализирано съотношение (INR) за протромбиновото време или протромбиново време (PT)) и дозата на антикоагуланта съответно да се коригира (вж. точка 4.5). Употребата на антикоагулант, произведен на кумарина, в клиничните проучвания е била свързана с повишение на INR и стомашно-чревна кървене, тенденция за кървене, хематурия и анемия при пациенти, получаващи лечение с Teysuno.

### Индуктори на DPD

Ако едновременно с Teysuno се наложи да се прилага индуктор на DPD, експозицията на 5-FU може да не достигне ефикасното ниво. Тъй като обаче понастоящем не са известни индуктори на DPD, то взаимодействието на индуктор на DPD и Teysuno не може да бъде оценено.

### Микросателитна нестабилност (МСН)

Teysuno не е бил проучван при пациенти с рак на стомаха и МСН. Връзката между 5-FU чувствителност към 5-FU и МСН при пациенти със рак на стомаха не е ясна и връзката между Teysuno и МСН при рак на стомаха не е известна.

### Глюкозна/галактозна непоносимост/малабсорбция

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозна/галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### Други перорални флуоропиримидини

Няма налични клинични проучвания, сравняващи Teysuno с други перорални 5-FU съединения. По тази причина Teysuno не може да се използва като заместител на други перорални 5-FU продукти.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не са провеждани проучвания за взаимодействия при възрастни или педиатрични пациенти.

### Други флуоропиримидини

Едновременното прилагане на други флуоропиримидини, като например капецитабин, 5-FU, тегафур или флуцитозин, може да доведе до допълнителна токсичност и е противопоказано. Препоръчва се минимален период на почистване от 7 дни между приложение на Teysuno и други флуоропиримидини. Периодът на почистване, описан в КХП на другите флуоропиримидинови лекарствени продукти, трябва да се спазва, ако трябва да се приложи Teysuno след други флуоропиримидинови лекарствени продукти.

### Соривудин и бривудин

Соривудинът или неговите химически сродни аналози, като бривудин инхибират необратимо DPD, което води до значимо увеличение на експозицията на 5-FU. Това може да доведе до клинично значима, свързана с флуоропиримидина, токсичност с потенциално фатален изход. Teysuno не може да се използва със соривудин или бривудин, или до 4 седмици от последната доза на соривудин или бривудин.

### Инхибитори на CYP2A6

Тъй като CYP2A6 е основният ензим, отговорен за превръщането на тегафур в 5-FU, едновременното прилагане на известен инхибитор на CYP2A6 и Teysuno трябва да бъде избягвано, тъй като ефективността на Teysuno може да бъде намалена (вж. точка 5.2).

### Фолинат/фолинова киселина

Няма данни за едновременното прилагане на фолинова киселина с Teysuno в комбинация с цисплатин. Метаболитите на фолинат/фолинова киселина обаче образуват третична структура с тимидилат синтазата и флуороредоксиуридин монофосфата (FdUMP), като потенциално засилват цитотоксичността на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като е известно, че фолиновата киселина засилва активността на 5-FU.

### Нитроимидазоли, включително метронидазол и мизонидазол

Няма данни за едновременното прилагане на нитроимидазоли с Teysuno в комбинация с цисплатин. Нитроимидазолите обаче могат да намалят клирънса на 5-FU и по този начин да увеличат плазмените нива на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като съвместното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

### Метотрексат

Няма данни за едновременното прилагане на метотрексат с Teysuno в комбинация с цисплатин. Метотрексат полиглутамат обаче инхибира тимидилат синтазата и дихидрофолат редуказата, като потенциално повишава цитотоксичността на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като съвместното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

### Клозапин

Няма данни за едновременното прилагане на клозапин с Teysuno в комбинация с цисплатин. Все пак, поради възможни адитивни фармакодинамични ефекти (миелотоксичност), се препоръчва повишено внимание, тъй като едновременното прилагане може да засили риска от тежестта на хематологичната токсичност на Teysuno.

### Циметидин

Няма данни за едновременното прилагане на циметидин с Teysuno в комбинация с цисплатин. Едновременното прилагане обаче може да намали клирънса, като по този начин увеличи плазмените нива на 5-FU. Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното прилагане може да засили токсичността на Teysuno.

### Антикоагуланти, производни на кумарина

Активността на антикоагулантите, производни на кумарина, се засилва от Teysuno. Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното прилагане на Teysuno и антикоагуланти, производни на кумарина може да увеличи риска от кървене (вж. точка 4.4).

### Фенитоин

Флуоропиримидините могат да повишат плазмената концентрация на фенитоина, когато се прилагат едновременно с фенитоин, като причиняват фенитоинова токсичност. Препоръчва се често мониториране на кръвните/плазмените нива на фенитоин, когато се прилагат едновременно Teysuno и фенитоин. Ако е показано, дозата на фенитоин трябва да се коригира в съответствие с КХП на фенитоина. Ако се развие фенитоинова токсичност, трябва се предприемат съответни мерки.

### Други

Въз основа на неклинични данни, алопуринол може да намали противотуморната активност поради потискане на фосфорилирането на 5-FU. По тази причина едновременното прилагане с Teysuno трябва да се избягва.

Други форми на взаимодействие

## Храна

Приемането на Teysuno с храна намалява експозицията на отерацил и гимерацил, с по-изразен ефект при отерацил, отколкото при гимерацил (вж. точка 5.2). Той може да се приема с вода поне 1 час преди или 1 час след хранене (вж. точка 4.2).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене / Контрацепция при мъже и жени**

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват бременност, докато са подложени на лечение с този лекарствен продукт.

Контрацепция при мъже и жени

Контрацептивни мерки трябва да бъдат вземани от пациентите и от двата пола, мъже и жени, по време на и до 6 месеца след спиране на лечението с Teysuno.

### Бременност

Teysuno е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3). Няма налични данни за употреба на Teysuno при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност. Също както други флуоропиримидини, прилагането на Teysuno е причинявало ембриолеталност и тератогенност при животни (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее, докато приема Teysuno, лечението трябва да се преустанови и трябва да се обясни потенциалният риск за фетуса. Трябва да се обмисли генетична консултация.

### Кърмене

Teysuno е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали Teysuno или метаболитите му се отделят в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни са доказали отделянето на Teysuno или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да бъде изключен риск за новороденото/кърмачето. Кърменето трябва да бъде преустановено, докато се провежда лечение с Teysuno.

### Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на Teysuno в комбинация с цисплатин върху фертилитета при хора. Неклинични проучвания показват, че Teysuno видимо не засяга мъжкия или женския фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3).

Направете справка в КХП на цисплатин за ефектите му върху фертилитета, бременността и кърменето.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Teysuno повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като умората, световъртежът, замъгленото зрение и гаденето са чести нежелани реакции на Teysuno в комбинация с цисплатин.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Teysuno в комбинация с цисплатин се основава главно на данните от клинично проучване при 593 пациенти с рак на стомаха в напреднал стадий, лекуван с този режим. Освен това е налице постмаркетингов опит при 866 000 пациенти от Азия (главно японци).

Сред 593 пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, най-честите тежки нежелани реакции (степен 3 и по-висока, с честота поне 10%) са неутропения, анемия и умора.

### Списък на нежеланите реакции

Използвани са следните категории, за да се подредят нежеланите реакции по честотата: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Честотата на много честите, честите и нечестите нежелани реакции е от 593 пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, при клинични проучвания. Честотата на медицински значимите редки и много редки нежелани реакции е получена от постмаркетингово наблюдение на 866 000 пациенти в Азия (главно японци), лекувани с терапия, базирана на Teysuno. Всеки термин е представен само в най-високата честотна категория и при всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 7: Нежелани реакции, представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност при всяко групиране по честота

Системо-органични класове <sup>a</sup>	Много често	Често	Нечесто	Редки / Много редки
Инфекции и инфестации			Неутропеничен сепсис, септичен шок, сепсис, инфекция, пневмония, бактериемия, инфекция на дихателните пътища, инфекция на ГДП, остър пиелонефрит, инфекция на пикочните пътища, фарингит, назофарингит, ринит, зъбна инфекция, кандидоза, лабиален херпес, паронихия, фурункул	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Туморна хеморагия, ракова болка	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения	Фебрилна неутропения, лимфопения	Панцитопения, удължено протромбиново време, увеличено INR, хипопротромбинемия, скъсено протромбиново време, гранулоцитоза, левкоцитоза, еозинофилия, лимфоцитоза, намален брой моноцити, увеличен брой моноцити, тромбоцитемия	Дисеминирана интраваскуларна коагулация
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Надбъбречна хеморагия	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Дехидратация, хипокалиемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия, хипоалбуминемия, хиперкалиемия	Хипергликемия, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена, лактатдеhidрогеназа в кръвта, хипофосфатемия, хипермагнезиемия, подагра, хипопротеинемия, хиперглобулинемия, хиперлипидемия, намален перорален прием	
Психични нарушения		Безсъние	Обърканост, безпокойство, личностни нарушения, халюцинации, депресия, тревожност, намалено либидо, потисната сексуалност	
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия	Замайване, главоболие, дисгеузия	Мозъчно-съдов инцидент, инфаркт на малкия мозък, мозъчно-съдово нарушение, гърч, исхемичен инсулт, синкоп, хемипареза, афазия, атаксия, метаболитна енцефалопатия, загуба на съзнание, неврит на слуховия нерв, нарушение на паметта, нарушение в равновесието, сънливост, тремор, агеузия, паросмия, усещане за парене, мравучкане	Левкоенцефалопатия, аносмия
Нарушения на очите		Нарушение на зрението, нарушение на слъзните жлези, конюнктивит, очно нарушение, нарушение на роговицата <sup>b</sup>	Очна алергия, птоза на клепача, еритем на клепача	

Системо-органични класове <sup>a</sup>	Много чести	Чести	Нечести	Редки / Много редки
Нарушения на ухото и лабиринта		Увреждане на слуха, глухота	Световъртеж, конгестия на ухото, дискомфорт в ухото	
Сърдечни нарушения			Сърдечна недостатъчност, остър миокарден инфаркт, перикарден излив, предсърдно мъждене, стенокардия, сърдечно мъждене, тахикардия, палпитации	
Съдови нарушения		Хипотония, дълбока венозна тромбоза, хипертония	Тромбоза на илиачната артерия, хиповолемичен шок, артериална тромбоза на крайник, тромбоза, зачервяване, тазова венозна тромбоза, тромбофлебит, флебит, повърхностен флебит, ортостатична хипотония, хематом, хиперемия, топли вълни	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея, епистаксис, хълцане, кашлица	Белодробен емболизъм, хеморагия в дихателните пътища, задух при усилие, фаринголарингеална болка, ринорея, фарингеален еритем, алергичен ринит, дисфония, продуктивна кашлица, носна конгестия	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, гадене, запек	Стомашно-чревен кръвоизлив, стоматит, стомашно-чревно възпаление, флатуленция, коремна болка, дисфагия, коремен дискомфорт, диспепсия, сухота в устата	Стомашно-чревна перфорация, езофагит, стомашно-чревна инфекция, илеус, стомашно-чревна обструкция, асцит, едем на устната, спазъм на хранопровода, стомашна язва, ГЕРБ, рефлукс гастрит, ретроперитонеална фиброза, стомашно-чревно нарушение, анална хеморагия, хемороиди, слюнчена хиперсекреция, гадене, нарушения на слюнчените жлези, хейлит, аерофагия, оригване, глосодиния, болка в устата, чупливи зъби	Остър панкреатит
Хепатобилиарни и нарушения		Хипербилирубинемия, увеличение на АЛАТ, увеличение на АСАТ	Отклонения в чернодробните функционални тестове, увеличение на гама-глутамилтрансферазата	Остра чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, обрив, хиперпигментация на кожата, суха кожа, сърбеж, алопеция	Ексфолиативен обрив, лющене на кожата, некролитичен мигриращ еритем, кървави мехурчета, алергичен дерматит, кожна реакция, акнеiformен дерматит, еритема, повишена склонност към образуване на хематоми, пурпура, хиперхидроза, нощни изпотявания, атрофия на ноктите, нарушение на пигментацията, промяна в цвета на кожата, хипертрихоза	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, реакция на фоточувствителност, нарушение на ноктите
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна болка	Мускулни спазми, артралгия, болка в крайник, болка в гърба, болка в шията, болка в костите, оток на става, дискомфорт в крайник, напрежение в мускулите, мускулна слабост	Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна недостатъчност, увеличен серумен креатинин, намалена гломерулна филтрация, увеличена урея в кръвта	Токсична нефропатия, олигурия, хематурия, бъбречно увреждане, полакиурия, повишен серумен креатинин, понижен креатинин в кръвта	



Системо-органни класове <sup>a</sup>	Много чести	Чести	Нечести	Редки / Много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, чувствителност на гърдите, болезнено зърно	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, астения	Възпаление на лигавицата, пирексия, намалено телло, периферен оток, тръпки	Мултиорганна недостатъчност, влошено функционално състояние, болка, оток, гърдна болка, гърден дискомфорт, генерализиран оток, оток на лицето, локализиран оток, увеличение на теллото, бързо насищане, усещане за студ, реакция на мястото на инжектиране, общо неразположение	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Контузия, лекарствена грешка	
<p><sup>a</sup> Нежеланите реакции в системо-органен клас (SOC) „Изследвания” са преместени в съответните клинично подходящи системо-органни класове, свързани с техния таргетен орган. Различните предпочитани MedDRA термини, които се приемат за клинично подобни са групирани в единствен термин.</p> <p><sup>b</sup> вкл. дефект на роговичния епител, ерозия на роговицата, лезия на роговицата, помътняване на роговицата, перфорация на роговицата, кератит, точковиден кератит, улцерозен кератит, намалена зрителна острота, увредено зрение, замъглено зрение.</p>				

#### Други клинични проучвания с Teysuno в комбинация с цисплатин

Въпреки че при проучванията на Teysuno в комбинация с цисплатин, проведени в Япония, се използват дози и схеми на прилагане, различни от този режим, профилът на безопасност от тези проучвания е подобен, като най-честите прояви на токсичност са хематологична, стомашно-чревна токсичност, отпадналост и анорексия.

#### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания с Teysuno, приложен самостоятелно или в комбинация с цисплатин, при педиатрични пациенти.

#### Опит от постмаркетингово наблюдение при пациенти с рак на стомаха

Профилът на безопасност на Teysuno при постмаркетингово проучване за наблюдение на безопасността в Япония при 4 177 пациенти, лекувани с Teysuno за рак на стомаха в напреднал стадий, като цяло е подобен на този, наблюдаван при този режим, и в японските проучвания по регистър (т.е. основните прояви на токсичност са левкоцитопения, анорексия и гадене/повръщане).

## Описание на избрани нежелани реакции

### Очна токсичност

Термини за свързана с лечението очна токсичност са комбинирани както следва. Единствената нежелана реакция от степен 3 или по-висока е намалена зрителна острота.

- Зрителното нарушение включва нежелани реакции като замъглено зрение, диплопия, фотопсия, намалена зрителна острота и слепота;
- Нарушението на слъзните жлези включват нежелани реакции на засилено сълзоотделяне, сухо око и придобита дакриостеноза;
- Нарушението на очите включва нежелани реакции на сърбеж в окото, очна хиперемия, дразнене на окото, очно нарушение и усещане за чуждо тяло в окото.

### Невропатия

Съобщава се за централна и периферна невропатия при пациенти, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин. Терминът периферна невропатия включва следните съобщени нежелани реакции: периферна сетивна невропатия, парестезия, хипоестезия, периферна невропатия, полиневропатия, невротоксичност и дизестезия.

### Специални популации

#### Старческа възраст (вж. точка 4.2)

Проучването FLAGS, сравняващо безопасността при 71 пациенти  $\geq 70$ -годишна възраст (старческа възраст) и 450 пациенти  $< 70$ -годишна възраст, лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, показва, че честотата на всички нежелани реакции от степен 3 и по-висока (62% спрямо 52%), всички сериозни нежелани реакции (30% спрямо 19%) и честотата на преждевременното прекратяване поради нежелани реакции от Teysuno и цисплатин (21% спрямо 12%) се оказва по-висока при пациентите  $\geq 70$ -годишна възраст. Популяционен фармакокинетичен доказва, че експозицията на 5-FU показва тенденция за увеличение с възрастта, но степента на увеличение е в рамките на индивидуалната вариабилност. Тези промени с възрастта са свързани с бъбречната функция, измерена с креатининовия клирънс (вж. точка 5.2).

#### Пол

Не са установени клинично значими разлики за безопасността между мъже (N=382) и жени (N=139) при проучването FLAGS.

#### Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.2)

Сравнение на 218 пациенти с лека степен на бъбречно увреждане на изходно ниво (CrCl от 51 до 80 ml/min) с 297 пациенти с нормална бъбречна функция на изходно ниво (CrCl  $> 80$  ml/min), лекувани с Teysuno в комбинация с цисплатин, в проучването FLAGS сочи, че не съществуват клинично значими разлики по отношение на безопасността между пациенти с лека степен на бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция.

В проучване, проведено при пациенти с бъбречно увреждане, най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщени при всички цикли във всички групи са били диария (57,6%), гадене (42,4%), повръщане (36,4%), умора (33,3%) и анемия (24,2%). В това проучване, 7 пациенти с умерено бъбречно увреждане са били лекувани с 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno два пъти дневно, докато 7 пациенти с тежко бъбречно увреждане са получавали 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno веднъж дневно. Не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност в Цикъл 1, при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане. Честотата на нежеланите лекарствени реакции на кръвната и

лимфната системи, наблюдавани във всички цикли, при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане, са съответно 28,6% и 44,4%. Дозата на един пациент, в групата с тежко увреждане, е била намалена до 13,2 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно, в началото на Цикъл 12, поради нежелана лекарствена реакция (диария степен 2) в Цикъл 11.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### **4.9 Предозиране**

Най-високата еднократно приета доза Teysuno е била 1400 mg; този пациент е развил левкопения (степен 3). Съобщените прояви на остро предозиране включват гадене, повръщане, диария, мукозит, стомашно-чревно дразнене, кървене, потискане на костния мозък и дихателна недостатъчност. Медицинското лечение на предозирането трябва да включва обичайните терапевтични и поддържащи мерки с цел коригиране на наличните клинични прояви и предотвратяване на възможните усложнения.

Няма познат известен антидот в случай на предозиране.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, антиметаболитни средства, АТС код: L01BC53.

#### Механизъм на действие

Teysuno е перорален флуоропиридинов противораков лекарствен продукт. Той представлява комбинация от три активни вещества с фиксирана доза: тегафур, който след абсорбция се превръща в противораковото вещество 5-FU; гимерацил – инхибитор на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) за предотвратяване на разграждането на 5-FU в организма; и отерацил – инхибитор на оротат-фосфорибозилтрансферазата (OPRT), която намалява активността на 5-FU в нормална стомашно-чревна лигавица. Комбинацията на тегафур, гимерацил и отерацил е определена като оптимално моларно съотношение 1:0,4:1 за подържане на експозицията на 5-FU като по този начин да се поддържа противотуморната активност при намаляване на токсичността, свързана със самостоятелното приложение на 5-FU.

Тевафур е предлекарство на 5-FU с добра перорална бионаличност. След перорално приложение тегафур постепенно се превръща в 5-FU *in vivo*, основно чрез CYP2A6 ензимна активността в черния дроб. 5-FU се метаболизира чрез чернодробния ензим DPD. 5-FU се активира в клетките чрез фосфорилиране до активния му метаболит 5-флуоро-деоксиуридин-монофосфат (FdUMP). FdUMP и редуцираният фолат се свързват с тимидилат синтазата, което води до образуване на терциерен комплекс, който инхибира синтеза на ДНК. Освен това 5-флуоруридин-трифосфат (FUTP) се инкорпорира в РНК, като предизвиква нарушение на функциите ѝ.

Гимерацилът инхибира метаболизма на 5-FU, като инхибира обратимо и селективно DPD – основния метаболизиращ ензим за 5-FU, така че се постигат по-високи плазмени нива на 5-FU с прилагане на по-ниска доза тегафур.

След перорално приложение, отерацил се разпределя във високи концентрации в нормалните тъкани на стомашно-чревния тракт, докато в кръвта и туморната тъкан при проучвания върху животни са наблюдавани значително по-ниски концентрации.

#### Фармакодинамични ефекти

В проучване с увеличаване на дозата, сравняващо поносимостта на 5-FU в Teysuno и тегафур + гимерацил (без отерацил), дозовото ниво  $25 \text{ mg/m}^2$  не може да бъде достигнато при отсъствие на отерацил, поради наличие на токсичност, ограничаваща дозата (диария степен 3 при 2 пациента и кардиореспираторен арест при 1 пациент) в рамките на тегафур+гимерацил. Фармакокинетичният профил на 5-FU е подобен при наличие или отсъствие на отерацил.

Стойностите на средната максимална концентрация на 5-FU ( $C_{\text{max}}$ ) и на площта под кривата концентрация-време (AUC) на 5-FU са приблизително 3 пъти по-високи след приложение на Teysuno, отколкото след самостоятелно приложение на тегафур, въпреки 16 пъти по-ниската доза на Teysuno (50 mg тегафур) в сравнение с тегафур, приложен самостоятелно (800 mg), и се обясняват с инхибирането на DPD от гимерацил. Максималната плазмена концентрация на урацил е наблюдавана на четвъртия час с възвръщане към изходните нива за около 48 часа след прилагане на дозата, като показва обратимостта на инхибирането на DPD от гимерацил.

Проучване на ефекта на Teysuno върху сърдечната реполяризация, проведено при пациенти с рак в напреднал стадий, отговаря на определението за отрицателно проучване съгласно указанията на Международната конференция по хармонизация (International Conference on Harmonisation (ICH)). Не е наблюдавана съответна връзка между абсолютните стойности на QTcF интервала или промени спрямо изходните стойности и максималните плазмени концентрации на съставките на Teysuno.

Проучване фаза I установява актуалния режим, като оценява кохорти с Teysuno и цисплатин от  $30 \text{ mg/m}^2$  и  $60 \text{ mg/m}^2$  (наблюдаваните ограничаващи дозата токсичности (DLT) са били умора, диария и дехидратация);  $25 \text{ mg/m}^2$  и  $60 \text{ mg/m}^2$ ; и  $25 \text{ mg/m}^2$  и  $75 \text{ mg/m}^2$ . Въпреки отсъствието на DLT в последната кохорта, дозата на цисплатин не е била повишена повече от  $75 \text{ mg/m}^2$ .

В проучване FLAGS фаза III не се установява видима връзка между AUC на 5-FU (рамо Teysuno/цисплатин) и концентрацията на 5-FU (рамо 5-FU/цисплатин) по време на цикъл 1 и резултатите за ефективност за обща преживяемост (OS) или преживяемост без прогресия (PFS).

Проведено е фаза I проучване, за оценка на ФК на съставките на Teysuno и техните метаболити, при пациенти с карцином, с нарушена бъбречна функция, в сравнение с тези с нормална бъбречна функция. В това проучване, антитуморна активност е измерена чрез най-добър пълен туморен отговор. Повечето от пациентите (70,4%), са имали стабилно заболяване като най-добър отговор (въз основа на оценката на изследователя по RECIST критерия) и 29,6% от пациентите са имали прогресиращо заболяване, като най-добър общ отговор. В първия цикъл на лечение не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност.

### Рак на стомаха в напреднал стадий:

Данните от многоцентрово, многонационално (изключващо Азия), рандомизирано, контролирано, отворено клинично проучване фаза III (FLAGS) подкрепят употребата на Teysuno в комбинация с цисплатин за лечение на пациенти с рак на стомаха в напреднал стадий. В това проучване 521 пациенти са рандомизирани на лечение с Teysuno (25 mg/m<sup>2</sup> перорално два пъти дневно в продължение на 21 дни, последвани от 7-дневен период на почивка) и цисплатин (75 mg/m<sup>2</sup> интравенозна инфузия на всеки 4 седмици); а 508 пациента са рандомизирани на лечение с 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 часа под формата на продължителна интравенозна инфузия от дни 1 до 5, които се повтарят на всеки 4 седмици) и цисплатин (100 mg/m<sup>2</sup> като интравенозна инфузия на ден 1, повтаряна на всеки 4 седмици). Характеристиките на пациентите са представени на таблица 8.

Таблица 8: Демографски и изходни характеристики на пациентите в проучването FLAGS

	Teysuno + Цисплатин 75 mg/m <sup>2</sup> (N=521)	5-FU + Цисплатин 100 mg/m <sup>2</sup> (N=508)
Пол, n (%)		
Мъже	382 (73)	347 (68)
Жени	139 (27)	161 (32)
Възраст, години		
Медиана (Диапазон)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Раса, n (%)		
Бяла		
Черна или афроамериканска	447 (86)	438 (86)
Азиатска	5 (1,0)	7 (1,4)
Американски индианци или с ескимоси	4 (0,8)	4 (0,8)
Други	4 (0,8)	6 (1,2)
Други	61 (12)	53 (10)
Функционално състояние по ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Локализация на първичната лезия, n (%)		
Стомах		
Място на съединение на стомаха и хранопровода	438 (84)	417 (82)
Двете	82 (16)	88 (17)
Двете	1 (0,2)	3 (0,6)
Метастатично заболяване, n (%)		
≥2 метастатични места	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

По отношение на първичната крайна точка на обща преживяемост, Teysuno в комбинация с цисплатин показва не по-малка ефективност от 5-FU в комбинация с цисплатин (вж. таблица 9). По време на основния анализ, медианата на периода на проследяване за обща преживяемост при пълния набор данни за анализ е бил 18,3 месеца.

Таблица 9: Обща преживяемост и преживяемост без прогресиране на заболяването във FLAGS

Крайна точка Популация	Teysuno + Цисплатин		5-FU + Цисплатин		Коефициент на риска [95% ДИ]
	N	Медиана [95% ДИ]. месеци	N	Медиана [95% ДИ]. месеци	
Обща преживяемост					
„Планирани за лечение“	527	8,5 [7,9, 9,3]	526	7,9 [7,2, 8,5]	0,94 [0,82, 1,07]
Пълен набор данни за анализ	521	8,6 [7,9, 9,5]	508	7,9 [7,2, 8,5]	0,92 [0,80, 1,05]
Преживяемост без прогресия					
Пълен набор данни за анализ	521	4,8 [4,0, 5,5]	508	5,5 [4,4, 5,8]	0,99 [0,86, 1,14]

ДИ = доверителен интервал; Пълен набор данни за анализ = всички рандомизирани лекувани пациенти, анализирани според разпределението (популация на основния анализ)

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Teysuno във всички подгрупи на педиатричната популация при стомашен аденокарцином (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката (РК) при еднократно и многократно прилагане на Teysuno в комбинация с цисплатин е била оценена в три проучвания. Проведени са осемнадесет допълнителни фармакокинетични проучвания с прилагане на съответния режим, като монотерапия. Всичките проучвания са проведени при раковоболни пациенти.

### Абсорбция

След прилагане на еднократна доза от 50 mg Teysuno (изразена като съдържание на тегафур) при мъже (приблизително 30 mg/m<sup>2</sup> въз основа на телесна повърхност от 1,56 до 2,10 m<sup>2</sup> за типичен пациент; N=14), медианата на T<sub>max</sub> на компонентите на Teysuno тегафур, гимерацил и отерацил е съответно 0,5, 1,0 и 2,0 часа, а средната ± стандартно отклонение (SD) AUC<sub>0-inf</sub> и на C<sub>max</sub> са 1 4595 ± 4 340 ng час/ml и 1 762 ± 279 ng/ml на тегафур, 1 884 ± 640 ng час/ml и 452 ± 102 ng/ml на гимерацил, 556 ± 281 ng час/ml и 112 ± 52 ng/ml на отерацил. Медианата на T<sub>max</sub> на 5-FU е 2,0 часа, а средната AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub> са 842 ± 252 ng час/ml и 174 ± 58 ng/ml. Нивата на тегафур, гимерацил, отерацил и 5-FU са измерими в продължение на 10 часа след прилагане на дозата. След прилагане на дози от 30 mg/m<sup>2</sup>, стационарно състояние на тегафур, гимерацил и отерацил се достига най-късно до ден 8.

След прилагане на многократно доза (30 mg/m<sup>2</sup>, изразена като съдържание на тегафур два пъти дневно в продължение на 14 дни; N=10), медианата на T<sub>max</sub> на тегафур, гимерацил и отерацил е съответно 0,8, 1,0, и 2,0 часа, а съответната средна ± SD AUC<sub>(0-12h)</sub> и C<sub>max</sub> са 19 967 ± 6 027 ng час/ml и 2 970 ± 852 ng/ml на тегафур, 1 483 ± 527 ng час/ml и 305 ± 116 ng/ml на гимерацил и 692 ± 529 ng час/ml и 122 ± 82 ng/ml на отерацил. Медианата на T<sub>max</sub> за 5-FU е 2,0 часа, а средната AUC<sub>(0-12h)</sub> и C<sub>max</sub> са съответно 870 ± 405 ng час/ml и 165 ± 62 ng/ml.

Приложението на Teysuno с храна води до намаление на  $AUC_{0-inf}$  на отерацил от приблизително 71%, а на гимерацил – приблизително 25% спрямо приложението им на гладно.

Едновременното прилагане на инхибитор на протонната помпа (PPI) намалява ефекта на храната върху фармакокинетичния профил на отерацил, но не в достатъчни граници, за да заличи напълно ефекта на храната. Наблюдава се 15% намаление на  $AUC_{0-inf}$  на 5-FU в присъствието на храна спрямо условията на гладно, а експозицията на тегафур не се повлиява от храната (което показва липса на ефект на храната).

Средната  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  на 5-FU са били приблизително 3 пъти по-големи след приложение на Teysuno (50 mg изразени като съдържание на тегафур), отколкото след приложение само на тегафур (800 mg), докато  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  на метаболита на 5-FU  $\alpha$ -флуоро- $\beta$ -аланин (FBAL) са били приблизително от 15 до 22 пъти по-ниски след приложението на Teysuno, в сравнение след приложението на тегафур.

Компонентът на Teysuno отерацил не променя фармакокинетичните профили на 5-FU, тегафур, гимерацил, FBAL или урацил. Компонентът гимерацил не повлиява фармакокинетичния профил на тегафур.

### Разпределение

Отерацил, гимерацил, 5-FU и тегафур се свързват с протеините съответно 8,4%, 32,2%, 18,4% и 52,3%. Свързването с протеините в човешкия серум не зависи от концентрацията в диапазон от 0,1 до 1,0  $\mu\text{g/ml}$  за отерацил, гимерацил и 5-FU, и 1,2 до 11,8  $\mu\text{g/ml}$  за тегафур.

Няма налични клинични данни за разпределението на белязани с изотопи компоненти на Teysuno. Въпреки че за Teysuno, приложен интравенозно при хора, няма налични данни, от данните за привидния обем на разпределение и екскрецията в урината обемът на разпределение може да бъде изчислен грубо на 16  $\text{l/m}^2$ , 17  $\text{l/m}^2$  и 23  $\text{l/m}^2$  съответно за тегафур, гимерацил и отерацил.

### Биотрансформация

Основният метаболитен път за тегафур е през превръщане в 5-FU чрез CYP2A6 в черния дроб, докато гимерацил е стабилен в хомогенат на човешки черен дроб (фракция S9) с аденозин 3'-фосфат 5'-фосфосулфат литиева сол (PAPS; кофактор за сулфотрансфераза) или никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH). Въз основа на резултати от проучвания *in vitro*, една част от отерацила се разгражда неензимно до 5-азаурацил (5-AZU) от стомашният сок, а след това се превръща в циануринова киселина (CA) в храносмилателния тракт. 5-AZU и CA не инхибират ензимната активност на OPRT. Само малко количество отерацил се метаболизира в черния дроб поради ниският му пермеабилитет.

*In vitro* оценяване посредством човешки чернодробни микрозомни показва, че нито тегафур, нито гимерацил или отерацил показват някакъв свързан инхибиращ ефект върху ензимните активности на изследваните изоформи на цитохром P450 (т.е. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4).

*In vitro* оценяване с използване на първични култури от човешки хепатоцити показва, че тегафур (0,7-70  $\mu\text{M}$ ), гимерацил (0,2-25  $\mu\text{M}$ ) и отерацил (0,04-4  $\mu\text{M}$ ) притежават малък или не притежават индуктивен ефект върху метаболитната активност на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4/5.

При използване на плазмените концентрации на урацил за оценяване на активността на DPD в клинични проучвания, не са наблюдавани изразени промени в плазмените концентрации на урацил след прилагане на еднократна доза от 800 mg тегафур, докато плазмените концентрации на урацил се увеличават значително след приложение на еднократна доза 50 mg Teysuno (отразява инхибирането на DPD от гимерацил). След еднократно (50 mg) и многократно

(30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно) прилагане на Teysuno при мъже максималните концентрации на урацил, отразяващи инхибирането на DPD, са наблюдавани приблизително 4 часа след дозата. След еднократно и многократно прилагане е наблюдавано сходно инхибиране. Плазмените концентрации на урацил се възвръщат към изходните нива приблизително 48 часа след прилагане, което показва обратимост на инхибирането на DPD от гимерацил.

### Елиминиране

При човека привидният терминален елиминационен полуживот ( $T_{1/2}$ ) на 5-FU, наблюдаван след приложение на Teysuno (съдържащ тегафур, предлекарство на 5-FU), е по-дълъг (приблизително 1,6 – 1,9 часа), от този, съобщаван преди това, след интравенозно приложение на 5-FU (от 10 до 20 минути). След еднократна доза Teysuno стойностите на  $T_{1/2}$  са в диапазон от 6,7 до 11,3 часа за тегафур, от 3,1 до 4,1 часа за гимерацил и от 1,8 до 9,5 часа за отерацил.

След еднократна доза Teysuno приблизително от 3,8% до 4,2% от приложения тегафур, от 65% до 72% от приложения гимерацил и от 3,5% до 3,9% от приложения отерацил се екскретират непроменени в урината. Относно метаболитите от 9,5% до 9,7% от приложения тегафур се екскретират в урината като 5-FU и приблизително от 70% до 77% като FBAL, което е приблизително от 83% до 91% от приложената доза Teysuno (общо тегафур + 5-FU + FBAL). Не е наблюдаван ефект на гимерацил върху бъбречния клирънс на тегафур, FBAL и 5-FU след приложение на Teysuno, в сравнение с техния клирънс след приложение само на тегафур.

### Линейност/нелинейност

В японско проучване фаза I, което използва 5 дозови групи с дози в диапазон от 25 до 200 mg/човек, е налице пропорционално на дозата увеличение на експозицията за тегафур, гимерацил и отерацил. Увеличението на експозицията на 5-FU обаче показва тенденция към по-голямо от пропорционалното увеличение спрямо увеличаващата се доза тегафур.

### Фармакокинетика при специални популации

#### Популационна PK

Популационен PK анализ на компонентите на Teysuno и техните метаболити оценява влиянието на различни фактори, включително пол, възраст, храна, етническа принадлежност (бяла сравнена с азиатска), бъбречна и чернодробна функция при 315 пациенти. Бъбречната функция, отразена от креатининовия клирънс, е основният фактор, който повлиява експозицията на гимерацил и 5-FU. С намаление на бъбречната функция се наблюдава увеличение на експозицията на 5-FU в стационарно състояние. Този анализ показва също така, че тенденцията в промените на фармакокинетиката на Teysuno, наблюдавани с увеличението на възрастта, са свързани с промени в бъбречната функция, както е измерено с креатининовия клирънс.

#### Бъбречно увреждане

В проучване фаза I на монотерапия с Teysuno, което изследва фармакокинетиката на компонентите и метаболитите при пациенти с нормална и нарушена бъбречна функция, пациентите с леко бъбречно увреждане (CrCl от 51 до 80 ml/min), получаващи монотерапия с еднаква доза от 30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно (максимално поносима доза за монотерапия) като пациентите с нормална бъбречна функция (CrCl >80 ml/min), има увеличение на средната AUC<sub>0-inf</sub> на 5-FU спрямо тази на нормалните пациенти. Пациентите с умерено бъбречно увреждане (CrCl от 30 до 50 ml/min), които получават намалена доза от 20 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, не показват значимо увеличение на средната AUC<sub>0-inf</sub> на 5-FU в сравнение с това на нормалната група. Увеличението на експозицията на 5-FU при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане в това проучване, заедно с резултатите от симулацията във фармакокинетичния анализ предполага, че доза на Teysuno от 25 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно при пациенти с лека степен



на бъбречно увреждане може да постигне плазмени концентрации на 5-FU, подобни на тези, получени при пациенти с нормална бъбречна функция, получаващи 30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно като монотерапия, а също и тези с умерено бъбречно увреждане, получаващи 20 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно.

След намалена доза от 20 mg/m<sup>2</sup> Teysuno, прилагана веднъж дневно при групата с тежка бъбречна недостатъчност (CrCl < 30 ml/min), AUC<sub>0-inf</sub> на единичната доза и AUC<sub>0-τ</sub> на многократната доза 5-FU, са приблизително 2 пъти по-високи в групата с тежко бъбречно увреждане, в сравнение с тези, наблюдавани при групата с нормална бъбречна функция, получаващи 30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Следователно, би могло да се очаква, че ежедневната експозиция на 5-FU ще бъде сравнима в тези групи, като дневната експозиция при пациентите в групата с тежко бъбречно увреждане се основава на прилагането на Teysuno веднъж дневно, докато дневната експозиция на 5-FU при пациентите в групата с нормална бъбречна функция, се основава на прилагането на Teysuno два пъти дневно. Трябва да се отбележи обаче, че експозицията на 5-FU може да бъде променлива и неочаквано по-висока, при пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради въздействието на колебанията в бъбречната функция при тези пациенти.

#### Чернодробно увреждане

Няма значими различия в AUC на 5-FU, тегафур, гимерацил или отерацил след еднократно или многократно прилагане на Teysuno от 30 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане, в сравнение с тези с нормална чернодробна функция. След прилагане на еднократна доза има статистически значимо намаление на C<sub>max</sub> на 5-FU и гимерацил в групата с тежко чернодробно увреждане спрямо тази на нормалната група, но тази разлика не е наблюдавана след приложение на многократна доза.

#### Етнически различия

Проучване фаза I изследва фармакокинетиката при монотерапия с Teysuno при пациенти от азиатски (Китай/Малайзия) произход и бели (САЩ) пациенти. В съответствие с по-ниската активност на CYP2A6 при пациентите от азиатски произход, AUC<sub>0-12</sub> на тегафур е била по-висока, а T<sub>1/2</sub> е било по-дълго при азиатската група, в сравнение с групата бели. AUC<sub>0-12</sub> за гимерацил и урацил са били сравними между двете групи, което предполага, че инхибирането на DPD е подобно при азиатската група и при групата бели. Разликата в експозицията на 5-FU при двете групи не е статистически значима. AUC<sub>0-12</sub> на отерацил при азиатската група е приблизително половината от тази на групата бели, въпреки че тази разлика не е статистически значима поради голямата ѝ индивидуална вариабилност.

Проучвания при японски пациенти подсказват ефект на CYP2A6\*4 полиморфизъм върху фармакокинетиката на Teysuno. Въпреки че вариантите на CYP2A6 са свързани с вариабилност на фармакокинетиката на тегафур, AUC на гимерацил, който се влияе от бъбречната функция, е ключовата детерминанта при вариабилността на фармакокинетиката на 5-FU. В проучване фаза III (FLAGS) AUC на тегафур е значимо по-висока при пациенти с алел CYP2A6\*4, въпреки че не се установява значима разлика по отношение на AUC на 5-FU и за честотата на нежеланите реакции. Следователно различията в CYP2A6 полиморфизма между азиатската популация и популацията от САЩ не изглежда да е ключова детерминанта за различията между популациите в максимално поносимата доза (MTD). Наличните ограничени данни за CYP2A6\*4/\*4 генотипа при японски пациенти, лекувани с Teysuno, обаче, предполагат значимо намалени нива на 5-FU при тази субпопулация. Не може да се даде препоръка за дозата при тази субпопулация. Този CYP2A6\*4 алел е рядък при бялата популация.

#### Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Teysuno при педиатрични пациенти.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичността при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни показват изменения, типично свързани с приложението на противораков лекарствен продукт, разкриващи цитотоксичните ефекти върху популации от бързо делящи се клетки, като анемия, намаление на функцията на имунната и храносмилателната система, прекъсване на сперматогенезата и атрофия на мъжките и женски репродуктивни органи.

Лечението с Teysuno предизвиква различни кожни ефекти при плъхове (кератоза на лапите и опашката) и при кучета (крусти по кожата и ерозии). Освен това след многократно прилагане са наблюдавани хиперпигментация на кожата и очите, както и помътняване на роговицата при кучета и катаракти при плъхове. Тези изменения са обратими.

Teysuno изглежда не засяга мъжкия фертилитет при плъхове; въпреки това, приложението по всяко време след зачеване води до редица външни, висцерални и скелетни аномалии на фетуса при плъхове и зайци. Следователно съществува висок риск за развитие на токсичност при клинични дози, основно дължаща се на тегафур (5-FU) и в по-малка степен на отерацил.

Teysuno не е карциногенен нито при плъхове, нито при мишки. Не е установено Teysuno да е мутагенен при *in vitro* теста на Ames. Teysuno е бил кластогенен *in vitro* при използване на клетки от бял дроб на китайски хамстер и е слабо кластогенен *in vivo* при костен мозък от мишка.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Капсулно съдържимо

Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат

#### Състав на капсула

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Натриев лаурилсулфат  
Талк

#### Мастило

Червен железен оксид (E172)  
Жълт железен оксид (E172)  
FD&C Син № 2 алуминиев лак (E132)  
Карнаубски восък  
Избелен шеллак  
Глицерил моноолеат

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност

4 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Данни за опаковката**

PCTFE/PVC/Al непрозрачни блистери, съдържащи или 42 капсули (3 блистера, всеки съдържащ 14 капсули) или 84 капсули (6 блистера, всеки съдържащ 14 капсули).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

След работа с капсулите ръцете трябва да се измиват.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Nordic Group BV  
Siriusdreef 22  
2132 WT Hoofddorp  
Холандия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 март 2011

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства <http://www.ema.europa.eu>.