

TEYSUNO 15 mg/4,35 mg/11,8 mg capsule rigide

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida contiene 15 mg di tegafur, 4,35 mg di gimeracil e 11,8 mg di oteracil (come sale monopotassico).

Eccipiente con effetti noti

Ciascuna capsula rigida contiene 70,2 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

La capsula ha un corpo opaco bianco ed un cappuccio opaco marrone con stampato "TC448" in grigio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Teysuno è indicato negli adulti:

- in associazione con cisplatino per il trattamento di pazienti con carcinoma gastrico avanzato (vedere paragrafo 5.1).
- come monoterapia o in associazione con oxaliplatino o irinotecan, con o senza bevacizumab, per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico per i quali non è possibile continuare il trattamento con un'altra fluoropirimidina a causa della sindrome mani-piedi o della tossicità cardiovascolare che si è sviluppata durante la terapia adiuvante o del carcinoma metastatico

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Teysuno deve essere prescritto solo da un medico specialista con esperienza nel trattamento di pazienti oncologici con medicinali antineoplastici.

Ai pazienti devono essere fornite prescrizioni ambulatoriali di medicinali antiemetici e antidiarroici.

L'area della superficie corporea (body surface area, BSA) del paziente deve essere ricalcolata e la dose di Teysuno regolata di conseguenza se il peso del paziente aumenta o diminuisce di $\geq 10\%$ rispetto a quello utilizzato per il precedente calcolo della BSA e se il cambiamento non è chiaramente correlato alla ritenzione di liquidi.

Posologia

In associazione con cisplatino per il trattamento di pazienti con carcinoma gastrico avanzato

La dose standard raccomandata di Teysuno, quando somministrato in associazione con cisplatino, è di 25 mg/m² (espresso come contenuto di tegafur) due volte al giorno, al mattino e alla sera, per 21 giorni consecutivi, seguita da 7 giorni di riposo (1 ciclo di trattamento). Questo ciclo di trattamento è ripetuto ogni 4 settimane.

Le dosi standard e ridotte di Teysuno e cisplatino e i calcoli in base alla BSA per le dosi di Teysuno somministrate in associazione con cisplatino sono forniti rispettivamente nella Tabella 1 e nella

Tabella 2.

La dose raccomandata di cisplatino con questo regime è di 75 mg/m² per uso endovenoso somministrata una volta ogni 4 settimane. Cisplatino deve essere interrotto dopo 6 cicli senza sospendere Teysuno. Se cisplatino viene interrotto prima dei 6 cicli, il trattamento con Teysuno in monoterapia può essere ripreso quando siano soddisfatti i criteri per ricominciarlo.

I pazienti trattati con Teysuno in associazione con cisplatino devono essere mantenuti sotto stretto controllo e devono essere eseguiti frequenti test di laboratorio, compresi esami ematologici, di funzionalità epatica e renale, e degli elettroliti sierici. Il trattamento deve essere interrotto qualora si osservi progressione della malattia o tossicità non tollerabile.

Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di cisplatino per l'adeguata idratazione pretrattamento.

Dosi di Teysuno nel carcinoma gastrico avanzato

Tabella 1: dose standard e riduzioni della dose consentite per Teysuno e/o per cisplatino nel carcinoma gastrico avanzato

Medicinale	Dose standard (mg/m ²)		Riduzione della dose 1 (mg/m ²)		Riduzione della dose 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
e/o					
Cisplatino	75	→	60	→	45
^a Espresso come contenuto di tegafur.					

Calcolo della dose di Teysuno nel carcinoma gastrico avanzato

Tabella 2: calcolo della dose standard e ridotta nel carcinoma gastrico avanzato in base all'area della superficie corporea (BSA m²)

Dose di Teysuno	Ciascuna dose in mg (ciascuna somministrazione) ^a	Dose totale giornaliera in mg ^a	Numero di capsule per ciascuna dose (2 dosi/giorno)	
			capsula da 15 mg ^a (marrone/bianca)	capsula da 20 mg ^a (bianca)
Dose standard^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 - 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 - 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 - 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 - 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 - 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Prima riduzione della dose^a: a 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 - 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 - 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 - 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Seconda riduzione della dose^a: a 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67 - 2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30 - 1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
Calcolare la BSA con due numeri decimali.				
^a Espresso come contenuto di tegafur.				

Come monoterapia o in associazione con oxaliplatino o irinotecan, con o senza bevacizumab, per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico per i quali non è possibile continuare il trattamento con un'altra fluoropirimidina a causa della sindrome mani-piedi o della tossicità cardiovascolare che si è sviluppata durante la terapia adiuvante o del carcinoma metastatico

La dose proposta nel carcinoma coloretale metastatico per la monoterapia è 30 mg/m² b.i.d. giorni 1-14 con una pausa di una settimana (± bevacizumab 7,5 mg/kg il giorno 1). Per la terapia in associazione (con oxaliplatino o irinotecan), si raccomandano 25 mg/m² b.i.d. giorni 1-14 seguiti da

una settimana di pausa.

Dosi di Teysuno nel carcinoma coloretale metastatico

Tabella 3a: Dose standard e riduzioni della dose consentite per la monoterapia con Teysuno nel carcinoma coloretale metastatico

Medicinale	Dose standard (mg/m ²)		Riduzione della dose 1 (mg/m ²)		Riduzione della dose 2 (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
a Espresso come contenuto di tegafur.					

Tabella 3b: Dose standard e riduzioni della dose consentite per la terapia di associazione di Teysuno nel carcinoma coloretale metastatico

Medicinale	Dose standard (mg/m ²)		Riduzione della dose 1 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a,c}
E/o			
Oxaliplatino ^{b,c,d}	130	→	100 ^e
Irinotecan ^{c,d}	150-225 ^f	→	g
<p>a Espresso come contenuto di tegafur.</p> <p>b Chung KY, Saito K, Zergebel C, Hollywood E, Segal M, Saltz LB. Studio di fase I di due schemi posologici di S-1 [ossia Teysuno] orale in associazione con dosi fisse di oxaliplatino e bevacizumab in pazienti con tumori solidi avanzati. <i>Oncology</i>. 2011;81(2):65-72.</p> <p>c Winther SB, Zubcevic K, Qvortrup C, et al. Esperienza con S-1 in pazienti caucasici anziani con carcinoma coloretale metastatico (mCRC): Risultati di una revisione osservazionale delle cartelle cliniche. <i>Acta Oncol</i>. 2016;55(7):881-885.</p> <p>d Österlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuazione del trattamento con fluoropirimidine con S-1 dopo cardiotossicità con la terapia a base di capecitabina o 5-fluorouracile in pazienti con tumori solidi: uno studio di coorte osservazionale retrospettivo multicentrico. <i>Manoscritto presentato nel 2021</i>.</p> <p>e Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, et al. Chemioterapia di combinazione a dose ridotta (S-1 più oxaliplatino) rispetto alla monoterapia a dose piena (S-1) in pazienti anziani vulnerabili con cancro coloretale metastatico (NORDIC9): uno studio randomizzato, in aperto di fase 2. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i>. 2019;4(5):376-388.</p> <p>f Mentre la dose ottimale di irinotecan non è nota e viene utilizzata in combinazione con Teysuno in intervalli tra 150-225 mg/m², l'esperienza più rilevante viene dal dosaggio di irinotecan di 180-200 mg/m²</p> <p>g Non è possibile indicare una raccomandazione e la riduzione della dose dipenderà dalla dose iniziale</p>			

Calcolo della dose di Teysuno nel carcinoma coloretale metastatico

Tabella 4: Calcolo della dose standard e ridotta per superficie corporea (BSA m²) nel carcinoma coloretale metastatico

Dose di Teysuno	Ogni dose in mg (ogni somministrazione) ^a	Dose giornaliera totale in mg ^a	Numero di capsule per ogni dose (2 dosi/giorno)	
			Capsula da 15 mg ^a (marrone/bianca)	Capsula da 20 mg ^a (bianca)
Dose standard^a: 30 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Prima riduzione della dose: a 25 mg/m²#				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1

$BSA \leq 1,29 \text{ m}^2$	30	60	2	0
Seconda riduzione della dose: a 20 mg/m²				
$BSA \geq 2,13 \text{ m}^2$	45	90	3	0
$BSA = 1,88 - 2,12 \text{ m}^2$	40	80	0	2
$BSA = 1,63 - 1,87 \text{ m}^2$	35	70	1	1
$BSA = 1,30 - 1,62 \text{ m}^2$	30	60	2	0
$BSA \leq 1,29 \text{ m}^2$	20	40	0	1
<p>Calcolare la BSA con 2 cifre decimali. a Espresso come contenuto di tegafur. Kwakman JJM et al. Studio randomizzato di fase III di S-1 verso capecitabina nel trattamento di prima linea del cancro del colon metastatico: Studio SALTO del gruppo olandese Colorectal Cancer, Annals of Oncology 2017, 28; (6): 1288-93 # 25 mg/m² è la dose standard in caso di terapia combinata con oxaliplatino o irinotecan</p>				

Correzioni durante il trattamento

Generale

La tossicità dovuta alla somministrazione di Teysuno deve essere gestita con trattamento sintomatico e/o interruzione del trattamento o riduzione della dose. I pazienti che assumono Teysuno devono essere informati dei rischi ed istruiti a contattare immediatamente il medico qualora si presentasse tossicità moderata o severa.

Le dosi omesse a causa della tossicità non vengono recuperate; e, se il paziente vomita dopo aver assunto una dose, questa non deve essere recuperata.

Una volta ridotta, la dose di Teysuno non deve essere aumentata di nuovo.

Criteria di aggiustamento della dose di Teysuno

La modifica della dose per tossicità deve essere eseguita conformemente alle Tabelle 1, 3, 5, 6 e 7. In caso di tossicità si possono applicare un massimo di due riduzioni consecutive della dose per ciascun medicinale, come descritto in Tabella 1 per il carcinoma gastrico avanzato e in Tabella 3 per il carcinoma coloretale metastatico. Ciascuna riduzione della dose consiste in una riduzione di circa il 20-25%.

In caso di carcinoma gastrico avanzato, vedere la Tabella 2 per i dettagli sul numero di capsule di Teysuno che devono essere somministrate per ciascun dosaggio.

In caso di carcinoma coloretale metastatico, vedere la Tabella 4 per i dettagli sul numero di capsule di Teysuno da somministrare per ogni livello di dose. Per i criteri minimi per la ripresa del trattamento con Teysuno, vedere la Tabella 8.

Le modifiche della dose di Teysuno per tossicità, quando usato in associazione con cisplatino, possono essere eseguite in due modi.

Durante un ciclo di trattamento di 4 settimane

Teysuno deve essere somministrato dal giorno 1 al giorno 21 di ciascun ciclo, cioè il trattamento non deve essere somministrato dal giorno 22 al giorno 28 del ciclo. I giorni di trattamento persi in un ciclo, qualora la dose del medicinale sia stata omessa per tossicità, non devono essere recuperati.

Durante un ciclo di trattamento, la correzione della dose deve essere eseguita per ciascun medicinale che si ritenga abbia una correlazione causale con la tossicità, se tale distinzione può essere fatta. Se entrambi i medicinali sono considerati responsabili della tossicità o se non è possibile distinguerli, la riduzione della dose deve essere eseguita per entrambi, secondo lo schema raccomandato di riduzione della dose.

All'inizio di un ciclo successivo di trattamento

Se è necessario ritardare il trattamento con Teysuno oppure con cisplatino, la somministrazione di entrambi i medicinali deve essere ritardata fino a quando siano soddisfatte le condizioni per riprendere il trattamento con entrambi, a meno che uno dei medicinali sia stato definitivamente interrotto.

Modifiche della dose di Teysuno per effetti indesiderati generali ad eccezione di tossicità ematologica e renale

Tabella 5: schema di riduzione di dose di Teysuno per tossicità generale correlata al trattamento, ad eccezione della tossicità ematologica e renale

Gradi di tossicità^a	Modifica della dose di Teysuno durante i 21 giorni di trattamento	Aggiustamento della dose di Teysuno per la dose successiva/ ciclo successivo
Grado 1		
Qualunque evento	Mantenere il trattamento allo stesso dosaggio	Nessuno
Grado 2^{b,c}		
Qualunque evento	Sospendere il trattamento fino a raggiungere il Grado 0 o 1	Nessuno
Grado 3 o maggiore^c		
Primo evento	Sospendere il trattamento fino a raggiungere il Grado 0 o 1	Ridurre di 1 livello di dose rispetto al precedente
Secondo evento	Sospendere il trattamento fino a raggiungere il Grado 0 o 1	Ridurre di 1 livello di dose rispetto al precedente
Terzo evento	Interrompere definitivamente il trattamento	Interrompere definitivamente il trattamento
<p>^a In conformità con "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)" del Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versione 3.0.</p> <p>^b Per nausea e/o vomito di Grado 2, la terapia antiemetica deve essere ottimizzata prima di sospendere Teysuno.</p> <p>^c A discrezione del medico curante i pazienti possono continuare il trattamento senza riduzioni o interruzioni, per effetti indesiderati (indipendentemente dal grado) per i quali è considerato improbabile che si aggravino o che possano provocare pericolo di vita (ad es. alopecia, cambiamenti della funzionalità sessuale e secchezza cutanea).</p>		

Modifiche della dose per tossicità renale

La clearance della creatinina (CrCl) deve essere determinata per ciascun ciclo prima dell'inizio del trattamento il giorno 1.

Tabella 6: modifica della dose di Teysuno e cisplatino in conformità con i valori di clearance della creatinina all'inizio di un ciclo di trattamento

Clearance della creatinina	Modifica della dose di Teysuno all'inizio del ciclo di trattamento	Modifica della dose di cisplatino all'inizio del ciclo di trattamento
≥ 50 ml/min	Nessuna modifica della dose	Nessuna modifica della dose
da 30 a 49 ml/min	Iniziare il trattamento ad un livello ridotto di dose	Iniziare il trattamento con cisplatino con una riduzione di dose del 50% rispetto al ciclo precedente
< 30 ml/min ^a	Sospendere il trattamento fino a che siano soddisfatti i criteri di ripresa (≥ 30 ml/min) e riprendere il trattamento ad un livello ridotto di dose.	Sospendere il trattamento con cisplatino fino a che sia soddisfatto il criterio di ripresa (≥ 30 ml/min) e riprendere il trattamento con una riduzione di dose del 50% rispetto al ciclo precedente
^a Il trattamento dei pazienti con CrCl < 30 ml/min non è raccomandato a meno che i benefici derivanti dal trattamento con Teysuno non risultino chiaramente superiori ai rischi. Fare riferimento a " <u>Modifiche della dose per popolazioni particolari/Compromissione renale</u> " per avere una guida.		

Modifica della dose per tossicità ematologica

Tabella 7: tossicità ematologiche per le quali il trattamento con Teysuno deve essere interrotto

Unità	Neutrofili	Piastrine	Emoglobina	Modifica della dose di Teysuno
IU	< 0,5 x 10 ⁹ /L	< 25 x 10 ⁹ /L	4,0 mmol/L	Sospendere il trattamento fino a quando sia soddisfatto il criterio di ripresa (vedere Tabella 8) e riprendere quindi l'assunzione ad un livello di dose ridotto.

Criteri di ripresa del trattamento con Teysuno

Tabella 8: criteri minimi per riprendere il trattamento con Teysuno in seguito alla sua interruzione per tossicità

Non ematologica	Ematologica
Basale o Grado 1	Conta delle piastrine ≥ 100 x 10 ⁹ /L
Clearance della creatinina calcolata ≥ 30 ml/min ^a	Neutrofili ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L
	Emoglobina ≥ 6,2 mmol/L
La CrCl deve essere calcolata all'inizio di ogni ciclo prima di iniziare il trattamento con Teysuno il Giorno 1	
^a Il trattamento dei pazienti con CrCl < 30 ml/min non è raccomandato a meno che i benefici derivanti dal trattamento con Teysuno non risultino chiaramente superiori ai rischi. Fare riferimento a " <u>Modifiche della dose per popolazioni particolari/Compromissione renale</u> " per avere una guida.	

Modifiche della dose per popolazioni speciali

Compromissione renale

- Compromissione renale lieve (CrCl da 51 a 80 ml/min)

Non è raccomandata alcuna modifica della dose standard in pazienti con compromissione renale lieve (vedere paragrafo 5.2).

- Compromissione renale moderata (CrCl da 30 a 50 ml/min)

La dose standard raccomandata in pazienti con compromissione renale moderata è di 20 mg/m² due volte al giorno (espressa come contenuto di tegafur) (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

- Compromissione renale severa (CrCl inferiore a 30 ml/min)

Sebbene ci si aspetti un'esposizione grossomodo simile a 5-fluorouracile (5-FU) in pazienti con compromissione renale severa a una dose di 20 mg/m² una volta al giorno rispetto a 30 mg/m² due volte al giorno in pazienti con funzione renale normale (vedere paragrafo 5.2), la somministrazione di Teysuno non è raccomandata a causa della possibile alta incidenza di eventi avversi di patologie del sistema circolatorio e linfatico a meno che i benefici non siano chiaramente superiori ai rischi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di Teysuno in pazienti con compromissione renale terminale che richiede dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

In entrambe le indicazioni non è raccomandata alcuna modifica della dose standard in pazienti con età \geq 70 anni (vedere paragrafo 4.8).

Per i pazienti anziani e più fragili, in caso di carcinoma coloretale metastatico **e quando non è possibile continuare il trattamento con un'altra fluoropirimidina a causa della sindrome mani-piedi o della cardi tossicità**, la dose raccomandata è 20 mg/m² (espressa come contenuto di tegafur) due volte al giorno, mattina e sera, per 14 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di pausa, in associazione con una dose ridotta di oxaliplatino (100 mg/m² il giorno 1 di un ciclo di 3 settimane).

Compromissione epatica

Non è raccomandata alcuna modifica della dose standard in entrambe le indicazioni in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Etnia

Non è raccomandata alcuna modifica della dose standard in entrambe le indicazioni in pazienti di etnia asiatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Teysuno in bambini ed adolescenti con età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Quindi, Teysuno non deve essere usato in bambini o adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere assunte per via orale con acqua, almeno 1 ora prima o 1 ora dopo un pasto (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi tegafur, gimeracil e oteracil o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Storia di reazioni severe e inaspettate alla terapia con fluoropirimidine.

- Carenza totale di diidropirimidina deidrogenasi (DPD) nota (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento.
- Grave soppressione del midollo osseo (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi; vedere paragrafo 4.2, Tabella 7).
- Pazienti con compromissione renale terminale che richiede dialisi.
- Somministrazione contemporanea di altre fluoropirimidine con Teysuno.
- Trattamento recente o concomitante con brivudina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per le interazioni farmacologiche).
- Controindicazioni per il cisplatino, oxaliplatino, irinotecan e bevacizumab; consultare i rispettivi RCP.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le tossicità dose limitanti comprendono diarrea e disidratazione. Molti effetti indesiderati sono reversibili e possono essere gestiti con terapia sintomatica, interruzioni e riduzioni della dose.

Soppressione del midollo osseo

In pazienti trattati con Teysuno in associazione con cisplatino, è stata riportata la soppressione del midollo osseo correlata al trattamento, comprendente neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia e pancitopenia. Pazienti con conta bassa dei globuli bianchi devono essere tenuti sotto stretto controllo per l'insorgenza di infezioni e per il rischio di altre complicanze da neutropenia, e trattati secondo indicazione medica (ad esempio con antibiotici e con fattore stimolante le colonie dei granulociti [G-CSF]). Pazienti con conta bassa delle piastrine presentano un aumentato rischio di sanguinamento e devono essere controllati attentamente. La dose deve essere modificata come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Riattivazione dell'epatite B

La somministrazione di Teysuno nei portatori del virus dell'epatite B (HBV), nei pazienti negativi per l'antigene HBc e positivi per gli anticorpi anti-HBc o nei pazienti negativi per l'antigene HBs e positivi per gli anticorpi anti-HBs, potrebbe causare la riattivazione dell'epatite B.

Prima di iniziare il trattamento con Teysuno i pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV. Si raccomanda di consultare medici esperti nelle epatopatie e nel trattamento dell'epatite B, prima di iniziare la terapia nei pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (inclusi i pazienti con malattia attiva) e durante il trattamento nei pazienti in cui è stata diagnosticata l'infezione da HBV. I portatori di HBV che richiedono il trattamento con Teysuno devono essere monitorati strettamente per eventuali segni e sintomi di infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia; si raccomanda inoltre un follow-up con monitoraggio della funzione epatica o dei marcatori virali.

Diarrea

I pazienti con diarrea devono essere controllati accuratamente e in caso di disidratazione devono essere loro somministrati fluidi ed elettroliti. Quando indicato deve essere somministrato il trattamento profilattico della diarrea. La terapia standard antidiarroica (ad es. loperamide) e fluidi/elettroliti per via endovenosa devono essere iniziati alle prime manifestazioni di diarrea. In caso di diarrea di Grado ≥ 2 , se i sintomi persistono nonostante il trattamento adeguato, deve essere attuata la sospensione/aggiustamento della dose.

Disidratazione

La disidratazione e qualsiasi alterazione degli elettroliti ad essa associata, devono essere prevenute o corrette all'inizio. I pazienti con anoressia, astenia, nausea, vomito, diarrea, stomatite e occlusione gastrointestinale devono essere controllati attentamente per l'insorgenza dei segni di disidratazione. La disidratazione deve essere gestita adeguatamente con reidratazione ed altre misure appropriate. Qualora si verifichi disidratazione di Grado ≥ 2 il trattamento deve essere immediatamente interrotto e la disidratazione corretta. Il trattamento non deve essere ripreso fino a quando la disidratazione e le cause determinanti siano corrette o adeguatamente controllate. In presenza di reazioni avverse a rapido decorso devono essere applicate modificazioni della dose, quando necessario (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità renale

Il trattamento con Teysuno in associazione con cisplatino può essere associato ad un abbassamento temporaneo della filtrazione glomerulare causata principalmente da cause pre-renali (ad es. disidratazione, squilibrio degli elettroliti, ecc.). Effetti indesiderati di Grado ≥ 3 come l'aumento della creatinina ematica, la diminuzione della clearance della creatinina, la nefropatia tossica e la compromissione renale acuta, sono stati tutti riportati in pazienti che assumevano Teysuno in associazione con cisplatino (vedere paragrafo 4.8). Per rilevare cambiamenti nella funzionalità renale durante il trattamento, i parametri renali devono essere attentamente controllati (ad es. creatinina serica, CrCl). Se si osserva un peggioramento della filtrazione glomerulare, le dosi di Teysuno e/o cisplatino devono essere corrette in conformità alla Tabella 6, e devono essere prese misure di supporto appropriate (vedere paragrafo 4.2).

Disidratazione e diarrea possono aumentare il rischio di tossicità renale di cisplatino. Deve essere somministrata adeguata idratazione (diuresi forzata) in conformità al RCP di cisplatino, per ridurre il rischio di tossicità renale associata alla terapia con cisplatino.

Gimeracil aumenta l'esposizione a 5-FU inibendo la diidropirimidina deidrogenasi (DPD), l'enzima principale per il metabolismo di 5-FU. Gimeracil viene eliminato principalmente dal rene (vedere paragrafo 5.2); quindi, in pazienti con compromissione renale, la clearance renale di gimeracil risulta diminuita e conseguentemente l'esposizione a 5-FU aumentata. Si può prevedere un aumento della tossicità correlata al trattamento con l'aumentare dell'esposizione a 5-FU (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale severa

Il trattamento con Teysuno non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa a causa della possibilità di incidenza più alta di eventi avversi del sistema circolatorio e linfatico e la possibilità di esposizioni inattese più alte di 5-FU come risultato delle fluttuazioni nella funzione renale in questi pazienti, a meno che i benefici non siano chiaramente superiori ai rischi (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Tossicità oculare

In studi condotti in Europa/Stati Uniti (EU/USA) in pazienti trattati con Teysuno in associazione con cisplatino le patologie dell'occhio più comuni correlate al trattamento, erano disturbi della lacrimazione (8,8%), compreso un aumento della lacrimazione, secchezza dell'occhio, e dacriostenosi acquisita (vedere paragrafo 4.8).

Molte reazioni oculari si risolvono o migliorano con la sospensione del medicinale e con un trattamento appropriato (instillazione di lacrime artificiali, colliri antibiotici, impianto di piccoli tubi di vetro o silicone negli orifizi o nei canalicoli lacrimali, e/o con l'uso di occhiali invece di lenti a contatto). Devono essere predisposte misure adeguate per assicurare una rilevazione precoce delle reazioni oculari, incluse visite oftalmologiche precoci in caso di qualsiasi sintomo oculare persistente o che riduca la visione quali lacrimazione o sintomi corneali.

Consultare il RCP del cisplatino per patologie dell'occhio osservate in seguito a terapia con cisplatino.

Anticoagulanti cumarinici

La risposta anticoagulante (Rapporto internazionale normalizzato del tempo di protrombina [INR] o tempo di protrombina) deve essere strettamente controllata nei pazienti che assumono terapia con anticoagulanti orali cumarinici e la dose di anticoagulante deve essere modificata conseguentemente (vedere paragrafo 4.5). In studi clinici l'uso di anticoagulanti cumarinici in pazienti in terapia con Teysuno è stato associato ad elevato INR ed emorragie gastrointestinali, a tendenza all'emorragia, ematuria ed anemia.

Brivudina

Brivudina non deve essere somministrata in concomitanza con Teysuno. A seguito dell'interazione con capecitabina sono stati segnalati casi fatali. È necessario attendere almeno 4 settimane tra la fine del trattamento con brivudina e l'inizio della terapia con Teysuno. Il trattamento con brivudina può essere iniziato 24 ore dopo l'ultima dose di Teysuno (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). In caso di somministrazione accidentale di brivudina ai pazienti in trattamento con Teysuno, devono essere adottate misure efficaci per ridurre la tossicità di Teysuno. Si raccomanda il ricovero immediato in ospedale. È necessario istituire tutte le misure opportune per prevenire infezioni sistemiche e disidratazione.

Attivatori della DPD

Qualora un attivatore della DPD venga somministrato contemporaneamente a Teysuno, l'esposizione a 5-FU potrebbe non raggiungere livelli efficaci. Tuttavia, poiché al momento non ci sono attivatori della DPD noti, l'interazione tra un attivatore della DPD e Teysuno non può essere valutata.

Carenza di DPD:

L'attività della DPD è un fattore limitante la velocità del catabolismo di 5-FU (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con carenza di DPD hanno pertanto un rischio aumentato di tossicità correlata alle fluoropirimidine, che include ad esempio stomatite, diarrea, infiammazione delle mucose, neutropenia e neurotossicità.

La tossicità correlata alla carenza di DPD si manifesta in genere durante il primo ciclo di trattamento o dopo un aumento della dose.

Carenza totale di DPD

La carenza totale di DPD è rara (0,01-0,5% dei caucasici). I pazienti con carenza totale di DPD sono ad alto rischio di tossicità potenzialmente pericolosa per la vita o fatale e non devono essere trattati con Teysuno (vedere paragrafo 4.3).

Carenza parziale di DPD

Si stima che una carenza parziale di DPD interessi il 3-9% della popolazione caucasica. I pazienti con carenza parziale di DPD hanno un rischio aumentato di tossicità grave e potenzialmente mortale. Al fine di limitare tale tossicità si deve considerare una dose iniziale ridotta. La carenza di DPD deve essere considerata un parametro da valutare insieme ad altre misure di routine per la riduzione della dose. La riduzione della dose iniziale può influire sull'efficacia del trattamento. In assenza di tossicità grave, le dosi successive possono essere aumentate adottando un attento monitoraggio.

Test per la carenza di DPD

Si raccomandano test del fenotipo e/o del genotipo prima dell'inizio del trattamento con Teysuno, nonostante le incertezze sulle metodologie ottimali dei test pretrattamento. È necessario prendere in considerazione le linee guida cliniche applicabili.

Se non è stato effettuato in precedenza, il test è raccomandato per i pazienti per i quali si considera

un passaggio a Teysuno da un'altra fluoropirimidina a causa della sindrome mani-piedi o della tossicità cardiovascolare, al fine di determinare se un fenotipo e/o genotipo DPD potrebbe aver contribuito allo sviluppo della tossicità con un'altra fluoropirimidina.

Caratterizzazione genotipica della carenza di DPD

I test pretrattamento per le mutazioni rare del gene DPYD possono identificare i pazienti con carenza di DPD.

Le quattro varianti di DPYD, cioè c.1905+1G>A [noto anche come DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3 possono causare l'assenza totale o la riduzione dell'attività enzimatica della DPD. Anche altre varianti rare possono essere associate con un aumento del rischio di tossicità grave o potenzialmente mortale.

Alcune mutazioni omozigoti e certe mutazioni eterozigoti composte nel locus del gene DPYD (ad es. combinazioni delle quattro varianti con almeno un allele di c.1905+1G>A o di c.1679T>G) sono note per causare la totale o quasi totale assenza di attività enzimatica della DPD.

I pazienti con alcune varianti eterozigote di DPYD (incluse le varianti c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) hanno un rischio aumentato di tossicità severa se trattati con fluoropirimidine.

La frequenza del genotipo eterozigote c.1905+1G>A nel gene DPYD nei pazienti caucasici è pari a circa 1%; 1,1% per c.2846A>T; 2,6-6,3% per le varianti di c.1236G>A/HapB3; e 0,07-0,1% per c.1679T>G.

I dati sulla frequenza delle quattro varianti di DPYD nelle popolazioni diverse da quella caucasica sono limitati. Attualmente, le quattro varianti di DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) sono considerate praticamente assenti nelle popolazioni di origine africana (afroamericana) o asiatica.

Caratterizzazione fenotipica della carenza di DPD

Per la caratterizzazione fenotipica della carenza di DPD si raccomanda la misurazione dei livelli ematici preterapeutici del substrato uracile (U) della DPD endogena nel plasma.

Elevate concentrazioni di uracile pretrattamento sono associate a un aumento del rischio di tossicità. Nonostante le incertezze sulle soglie di uracile che definiscono la carenza totale e parziale di DPD, un livello di uracile nel sangue ≥ 16 ng/ml e < 150 ng/ml deve essere considerato un indicatore di carenza parziale di DPD e associato a un aumento del rischio di tossicità da fluoropirimidina. Un livello di uracile nel sangue ≥ 150 ng/ml deve essere considerato un indicatore di carenza totale di DPD e associato a un rischio di tossicità da fluoropirimidina potenzialmente pericoloso per la vita o fatale.

Instabilità dei microsatelliti (MSI)

Teysuno non è stato studiato in pazienti affetti da carcinoma gastrico con MSI. L'associazione tra la sensibilità al 5-FU ed MSI in pazienti con carcinoma gastrico non è chiara e l'associazione tra Teysuno ed MSI nel carcinoma gastrico non è nota.

Intolleranza/malassorbimento al/del glucosio/galattosio

Questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con insufficienza dell'enzima Lapp lattasi o con malassorbimento del glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

Altre fluoropirimidine orali

Non ci sono studi clinici disponibili che confrontano Teysuno con altri composti orali a base di 5-FU. Quindi Teysuno non può essere usato come sostituto per altri medicinali orali a base di 5-FU.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione in pazienti adulti o in età pediatrica.

Brivudina

E' stata osservata un'interazione clinicamente significativa tra brivudina e le fluoropirimidine (per es., capecitabina, 5-Fluorouracile, tegafur) dovuta all'inibizione della diidropirimidina deidrogenasi da parte di brivudina. Questa interazione, che comporta un aumento della tossicità delle fluoropirimidine, è potenzialmente fatale. Per tale motivo, brivudina non deve essere somministrata in concomitanza con Teysuno (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). È necessario attendere almeno 4 settimane tra la fine del trattamento con brivudina e l'inizio della terapia con Teysuno. Il trattamento con brivudina può essere iniziato 24 ore dopo l'ultima dose di Teysuno.

Altre fluoropirimidine

La co-somministrazione di altre fluoropirimidine quali capecitabina, 5-FU, tegafur, o flucitosina può portare ad ulteriore tossicità ed è controindicato. Si raccomanda un periodo minimo di sospensione di 7 giorni tra la somministrazione di Teysuno e di altre fluoropirimidine. Ci si deve attenere al periodo di sospensione riportato nel RCP degli altri medicinali a base di fluoropirimidine se Teysuno deve essere somministrato in seguito ad altri medicinali fluoropirimidinici.

Inibitori del CYP2A6

Poiché il CYP2A6 è l'enzima principale responsabile della conversione di tegafur in 5-FU, la somministrazione contemporanea di un inibitore noto del CYP2A6 e di Teysuno deve essere evitata, poiché l'efficacia di Teysuno potrebbe essere diminuita (vedere paragrafo 5.2).

Folinato/acido folinico

Non ci sono dati disponibili sull'uso concomitante di acido folinico con Teysuno in associazione con cisplatino. Tuttavia, metaboliti del folinato/acido folinico formano strutture ternarie con timidilato sintasi e fluorodeossiuridina monofosfato (FdUMP), aumentando potenzialmente la citotossicità di 5-FU. Si raccomanda prudenza poiché l'acido folinico è noto per aumentare l'attività di 5-FU.

Nitroimidazoli, incluso metronidazolo e misonidazolo

Non ci sono dati disponibili sull'uso concomitante di nitroimidazoli con Teysuno in associazione con cisplatino. Tuttavia i nitroimidazoli possono ridurre la clearance di 5-FU e quindi aumentarne i livelli plasmatici. Si raccomanda prudenza poiché la co-somministrazione può aumentare la tossicità di Teysuno.

Metotrexato

Non ci sono dati disponibili sull'uso concomitante di metotrexato con Teysuno in associazione con cisplatino. Tuttavia il metotrexato poligluttammato inibisce la timidilato sintasi e la diidrofolato riduttasi, aumentando potenzialmente la citotossicità di 5-FU. Si raccomanda prudenza poiché la co-somministrazione può aumentare la tossicità di Teysuno.

Clozapina

Non ci sono dati disponibili sull'uso concomitante di clozapina con Teysuno in associazione con cisplatino. Tuttavia a causa dei possibili effetti farmacodinamici aggiuntivi (mielotossicità), si raccomanda prudenza poiché la co-somministrazione può aumentare il rischio e la gravità della tossicità ematologica di Teysuno.

Cimetidina

Non ci sono dati disponibili sull'uso concomitante di cimetidina con Teysuno in associazione con cisplatino. Tuttavia la co-somministrazione può diminuire la clearance e quindi aumentare i livelli plasmatici di 5-FU. Si raccomanda prudenza poiché la co-somministrazione può aumentare la tossicità di Teysuno.

Anticoagulanti cumarinici

L'attività di un anticoagulante cumarinico è risultata aumentata da Teysuno. Si raccomanda prudenza poiché la co-somministrazione di Teysuno e terapia anticoagulante con cumarina può aumentare il rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

Fenitoina

Le fluoropirimidine possono aumentare la concentrazione plasmatica di fenitoina quando somministrate contemporaneamente a fenitoina, causando tossicità da fenitoina. È raccomandato il controllo frequente dei livelli ematici/plasmatici di fenitoina quando Teysuno e fenitoina sono somministrati contemporaneamente. Qualora indicato, la dose di fenitoina deve essere aggiustata conformemente al RCP della fenitoina. Devono essere adottate misure appropriate qualora si sviluppasse tossicità da fenitoina.

Altro

In base a dati non clinici, allopurinolo può diminuire l'attività antitumorale a causa della soppressione della fosforilazione di 5-FU. Deve quindi essere evitata la co-somministrazione con Teysuno.

Cibi

La somministrazione di Teysuno con un pasto ha ridotto l'esposizione a oteracil e gimeracil, con un effetto più pronunciato per oteracil che per gimeracil (vedere paragrafo 5.2). Deve essere assunto con acqua almeno 1 ora prima o 1 ora dopo un pasto (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/misure contraccettive per entrambi i sessi

Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare la gravidanza mentre sono sottoposte a trattamento con questo medicinale.

Precauzioni contraccettive devono essere seguite sia dai pazienti di sesso maschile che da quelli di sesso femminile durante e fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Teysuno.

Gravidanza

Teysuno è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Ci sono state alcune segnalazioni di casi di anomalie fetali. Studi condotti su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Come per altre fluoropirimidine, la somministrazione di Teysuno ha provocato effetti letali a livello embrionale e teratogenicità negli animali (vedere paragrafo 5.3). In caso di gravidanza durante la terapia con Teysuno, il trattamento deve essere interrotto e deve essere illustrato il potenziale rischio per il feto. Deve essere presa in considerazione una consulenza genetica.

Allattamento

Teysuno è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Non è noto se Teysuno o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici provenienti da studi

condotti negli animali hanno mostrato escrezione di Teysuno o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Non può essere escluso un rischio per neonati/bambini. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Teysuno.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di Teysuno in associazione con cisplatino sulla fertilità umana. Studi non clinici hanno dimostrato che Teysuno non sembra interferire con la fertilità maschile o femminile nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

Consultare il RCP del cisplatino per i suoi effetti sulla fertilità, gravidanza e allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Teysuno altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, poiché affaticamento, capogiro, visione offuscata e nausea sono effetti indesiderati comuni di Teysuno in associazione con cisplatino.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Teysuno in associazione con cisplatino si basa principalmente sui dati di studi clinici condotti su 593 pazienti affetti da tumore gastrico e trattati con questo regime. Inoltre, c'è l'esperienza post-marketing su oltre 866.000 pazienti asiatici (principalmente giapponesi).

Tra i 593 pazienti trattati con Teysuno in associazione con cisplatino, gli effetti indesiderati gravi più comuni (di Grado ≥ 3 con frequenza di almeno il 10%) erano neutropenia, anemia e affaticamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti intestazioni sono usate per classificare le reazioni avverse in base alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto raro ($< 1/10.000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). I dati di frequenza delle reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni provengono dai 593 pazienti trattati con Teysuno in associazione con cisplatino in studi clinici. I dati di frequenza delle reazioni avverse rare e molto rare rilevanti da un punto di vista medico sono stimate dal monitoraggio post-marketing di 866.000 pazienti in Asia (prevalentemente giapponesi), trattati con una terapia a base di Teysuno. Ciascun termine è indicato solo nella categoria in cui è più comune ed entro ogni gruppo di frequenze gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 9: reazioni avverse riportate in ordine decrescente di gravità in ciascun gruppo di frequenza

Classificazione per sistemi e organi ^a	Molto comune	Comune	Non comune	Raro/molto raro
Infezioni ed infestazioni			Sepsi neutropenica, shock settico, sepsi, infezione, infezione polmonare, batteriemia, infezione delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori, pielonefrite acuta, infezione delle vie urinarie, faringite, nasofaringite, rinite, infezione dentaria, candidiasi, herpes orale, paronichia, foruncolo.	Riattivazione dell'epatite B
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Emorragia di tumore, dolore da cancro	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia	Neutropenia febbrile, linfopenia	Pancitopenia, tempo di protrombina prolungato, Rapporto Internazionale Normalizzato aumentato, ipoprotrombinemia, tempo di protrombina ridotto, granulocitosi, leucocitosi, eosinofilia, linfocitosi, conta dei monociti diminuita, della conta dei monociti aumentata, trombocitemia	Coagulazione intravasale disseminata
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Emorragia surrenalica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Disidratazione, ipokaliemia, iponatremia, ipocalcemia, ipomagnesiemia, ipoalbuminemia, iperkaliemia	Iperglicemia, fosfatasi alcalina ematica aumentata, latticodeidrogenasi ematica aumentata, ipofosfatemia, ipermagnesiemia, gotta, ipoproteinemia, iperglobulinemia, iperlipidemia, introito orale ridotto	
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Stato confusionale, irrequietezza, disturbo della personalità, allucinazione, depressione, ansia, diminuzione della libido, inibizione sessuale	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica	Capogiro, mal di testa, disgeusia	Accidente cerebrovascolare, infarto cerebellare, disturbo cerebrovascolare, convulsione, ictus ischemico, sincope, emiparesi, afasia, atassia, encefalopatia metabolica, perdita di coscienza, neurite acustica, compromissione della memoria, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, tremore, ageusia, parosmia, sensazione di bruciore, formicolio	Leucoencefalopatia, anosmia
Patologie dell'occhio		Disturbo della visione, affezione lacrimale, congiuntivite, disturbo corneale ^b	Allergia oculare, ptosi della palpebra, eritema della palpebra	

Classificazione per sistemi e organi^a	Molto comune	Comune	Non comune	Raro/molto raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Compromissione dell'udito, sordità	Vertigine, congestione auricolare, fastidio auricolare	
Patologie cardiache			Insufficienza cardiaca, infarto miocardico acuto, versamento pericardico, fibrillazione atriale, angina pectoris, fibrillazione cardiaca, tachicardia, palpitazioni	
Patologie vascolari		Ipotensione, trombosi venosa profonda, ipertensione	Trombosi dell'arteria iliaca, shock ipovolemico, trombosi arteriosa di un arto, trombosi, rossore, trombosi venosa pelvica, tromboflebite, flebite, flebite superficiale, ipotensione ortostatica, ematoma, iperemia, vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi, singhiozzo, tosse	Embolia polmonare, emorragia delle vie respiratorie, dispnea da esercizio fisico, dolore faringolaringeo, rinorrea, eritema della faringe, rinite allergica, disфонia, tosse produttiva, congestione nasale	Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	Diarrea, vomito, nausea, stipsi	Emorragia gastrointestinale, stomatite, infiammazione gastrointestinale flatulenza, dolore addominale, disfagia, fastidio addominale, dispepsia, bocca secca	Perforazione gastrointestinale, esofagite, infezione gastrointestinale, ileo, ostruzione gastrointestinale, ascite, edema delle labbra, spasmo esofageo, ulcera gastrica, malattia da reflusso gastroesofageo, gastrite da reflusso, fibrosi retroperitoneale, disturbo gastrointestinale, emorragia anale, emorroidi, ipersecrezione salivare, conati di vomito, patologia delle ghiandole salivari, cheilite, aerofagia, eruttazione, glossodinia, dolore orale, denti fragili	Pancreatite acuta, ileite terminale
Patologie epatobiliari		Iperbilirubinemia, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi	Prova di funzionalità epatica anormale, aumento della gamma glutamiltransferasi	Compromissione epatica acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritrodisestesia palmo-plantare, eruzione cutanea, iperpigmentazione cutanea, cute secca, prurito alopecia.	Eruzione esfoliativa, esfoliazione della cute, eritema necrolitico migrante, vescicola ematica, dermatite allergica, reazione cutanea, dermatite acneiforme, eritema, tendenza all'ecchimosi aumentata, porpora, iperidrosi, sudorazione notturna, atrofia ungueale, disturbo della pigmentazione, colorazione anormale della pelle, ipertricosi	Necrolisi tossica epidermica, Sindrome di Stevens-Johnson, reazione da fotosensibilità unghie disturbate ungueali
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico	Spasmi muscolari, artralgia, dolore a un arto, dolore dorsale, dolore al collo, dolore alle ossa, tumefazione articolare, fastidio agli arti, tensione muscolare debolezza muscolare	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie		Compromissione renale, creatinina ematica aumentata, velocità di filtrazione glomerulare diminuita, urea ematica aumentata	Nefropatia tossica, oliguria, ematuria, compromissione renale, pollachiuria, creatinina ematica aumentata, creatinina ematica diminuita	

Classificazione per sistemi e organi ^a	Molto comune	Comune	Non comune	Raro/molto raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, dolorabilità mammaria, dolore del capezzolo	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, astenia	Infiammazione della mucosa, piressia, peso diminuito, edema periferico, brividi	Insufficienza multi-organo, performance status diminuito, dolore, edema, dolore toracico, fastidio al torace, edema generalizzato, edema della faccia, tumefazione locale, edema localizzato, peso aumentato, sazietà precoce, sensazione di freddo, reazione in sede di iniezione (dovuta a cisplatino), malessere	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			Contusione, errore terapeutico	
^a Le reazioni avverse riportate negli studi sono state riallocate alla classe clinicamente appropriata, in base all'organo bersaglio della classificazione per sistemi ed organi (SOC). Diversi termini preferiti MedDRA considerati clinicamente simili, sono stati raggruppati in un unico termine. ^b Incl. difetto dell'epitelio corneale, erosione corneale, lesione corneale, opacità corneale, perforazione corneale, cheratite, cheratite puntata, cheratite ulcerativa, Carezza di cellule staminali limbiari, riduzione dell'acutezza visiva, compromissione della visione, visione offuscata.				

Altri studi clinici con Teysuno in associazione con cisplatino

Sebbene studi con Teysuno in associazione con cisplatino condotti in Giappone utilizzassero dosi e schemi di somministrazione che erano diversi da questo regime, il profilo di sicurezza ottenuto era simile, con tossicità ematologica, gastrointestinale, affaticamento e anoressia come più comuni.

Esperienza di monitoraggio post-commercializzazione in pazienti con carcinoma gastrico

In uno studio post-commercializzazione condotto in Giappone il profilo di sicurezza in 4.177 pazienti trattati con Teysuno per tumore gastrico in stadio avanzato era generalmente simile a quanto osservato sia in associazione con il cisplatino che in studi registrativi condotti in Giappone (per esempio le tossicità principali erano leucocitopenia, anoressia e nausea/vomito).

Sicurezza di Teysuno in pazienti con carcinoma coloretale metastatico per i quali non è possibile continuare il trattamento con un'altra fluoropirimidina a causa della sindrome mani-piedi o della tossicità cardiovascolare

In un sottogruppo di 53 pazienti con carcinoma coloretale metastatico, all'interno di uno studio di coorte di 200 pazienti con diversi tumori solidi, la maggior parte di questi pazienti con carcinoma coloretale metastatico (92%) che hanno sviluppato cardiotossicità durante la chemioterapia a base di capecitabina o 5-FU poteva passare in modo sicuro a Teysuno e continuare il trattamento, con cardiotossicità ricorrente (grado 1) riscontrata nell'8%. Altri eventi avversi durante il trattamento con Teysuno in questo sottogruppo hanno incluso tossicità ematologica di grado 3-4 nell'8% ed eventi avversi non ematologici di grado 2-4 nel 36% (neuropatia 15%, infezione 7%, evento tromboembolico 6%, diarrea 4%, nausea 2%, sindrome mani-piedi 2%).

In uno studio retrospettivo di coorte di 47 pazienti con carcinoma coloretale metastatico dal registro olandese del cancro coloretale (PLCRC) che sono passati a S-1 a causa della sindrome mani-piedi indotta da capecitabina (n=36) o cardiotossicità (n=10), **la gravità della sindrome mani-piedi è diminuita o la sindrome si è completamente risolta durante il trattamento con S-1 e nessun caso di recidiva di tossicità cardiaca è stato riportato in nessuno dei 10 pazienti che sono passati a Teysuno a causa di eventi avversi cardiaci.**

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità oculare

I termini per le tossicità oculari correlate al trattamento sono stati raggruppati nel modo seguente. Il solo effetto indesiderato di Grado 3 o maggiore era la ridotta acuità visiva.

- I disturbi visivi includono reazioni avverse quali visione offuscata, diplopia, fotopsia, ridotta acuità visiva e cecità;
- I disturbi della lacrimazione includono reazioni avverse quali aumento della lacrimazione, secchezza dell'occhio e dacriostenosi acquisita;
- I disturbi dell'occhio includono reazioni avverse quali prurito oculare, iperemia oculare, irritazione dell'occhio, disturbi dell'occhio e sensazione di corpo estraneo nell'occhio.

Neuropatia

Neuropatia periferica e centrale è stata riportata in pazienti trattati con Teysuno in associazione con cisplatino. Il termine neuropatia periferica include le reazioni avverse di seguito riportate: neuropatia sensoriale periferica, parestesia, ipoestesia, neuropatia periferica, polineuropatia, neurotossicità e disestesia.

Popolazioni speciali

Anziani (vedere paragrafo 4.2)

Dal confronto della sicurezza in 71 pazienti di età ≥ 70 anni (anziani) e 450 pazienti di età < 70 anni trattati con Teysuno in associazione con cisplatino nello studio FLAGS, l'incidenza di tutte le reazioni avverse di Grado ≥ 3 (62% contro 52%), di tutte le reazioni avverse gravi (30% contro 19%) e il tasso di sospensione anticipata dovuta a reazioni avverse (21% contro 12%) sembravano più alti tra i pazienti anziani. Una analisi di farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che anche l'esposizione a 5-FU tendeva ad aumentare con l'età, ma l'entità dell'aumento era entro il range di variabilità individuale. Questi cambiamenti legati l'età erano correlati ai cambiamenti della funzionalità renale come misurato dalla clearance della creatinina (vedere paragrafo 5.2).

Sesso

Nello studio FLAGS non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella sicurezza tra pazienti di sesso maschile (N=382) e pazienti di sesso femminile (N=139).

Pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4, e 5.2)

Il confronto tra 218 pazienti con compromissione renale lieve al basale (CrCl da 51 a 80 ml/min) e 297 pazienti con funzionalità renale normale al basale (CrCl > 80 ml/min), trattati con Teysuno in associazione con cisplatino nello studio FLAGS, ha mostrato che non c'erano differenze clinicamente significative nella sicurezza tra i pazienti con compromissione renale lieve ed i pazienti con normale funzionalità renale.

In uno studio condotto in pazienti con compromissione renale, le reazioni avverse più comuni riferite per tutti i cicli in tutte le coorti sono stati diarrea (57,6%), nausea (42,4%), vomito (36,4%), stanchezza (33,3%) e anemia (24,2%). In questo studio 7 pazienti con compromissione renale moderata sono stati trattati con Teysuno 20 mg/m² due volte al giorno, mentre 7 pazienti con compromissione renale severa hanno ricevuto Teysuno 20 mg/m² una volta al giorno. Non sono state osservate tossicità dose limitanti nel Ciclo 1 nei pazienti con compromissione renale moderata o severa. L'incidenza di patologie del sistema circolatorio e linfatico come reazioni avverse osservate in tutti i cicli nei pazienti con compromissione renale moderata e severa erano 28,6% e 44,4% rispettivamente. La dose per un paziente nella coorte con patologia severa è stata ridotta a 13,2 mg/m² una volta al giorno all'inizio del Ciclo 12 a causa di una reazione avversa (diarrea di grado 2) nel Ciclo 11.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi con Teysuno da solo o in associazione con cisplatino in pazienti in età pediatrica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La più alta dose singola di Teysuno assunta è stata 1400 mg; questo paziente ha sviluppato leucopenia (Grado 3). Manifestazioni acute di sovradosaggio riportate includevano nausea, vomito, diarrea, mucosite, irritazione gastrointestinale, sanguinamento, soppressione del midollo osseo ed insufficienza respiratoria. La gestione clinica del sovradosaggio deve comprendere gli interventi medici terapeutici e di supporto abituali, con lo scopo di correggere le manifestazioni cliniche che si presentano e di prevenire le loro possibili complicanze.

Non sono disponibili antidoti noti in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antimetaboliti, codice ATC: L01BC53.

Meccanismo d'azione

Teysuno è un medicinale antitumorale orale a base di fluoropirimidina. È una associazione a dose fissa di tre principi attivi, tegafur, che dopo l'assorbimento viene convertito in 5-FU; gimeracil, un inibitore della diidropirimidina deidrogenasi (DPD), che previene la degradazione di 5-FU da parte dell'organismo; e oteracil, un inibitore della orotato fosforibosil transferasi (OPRT) che diminuisce l'attività di 5-FU nella mucosa gastro-intestinale normale. La associazione di tegafur, gimeracil e oteracil è stata fissata ad un rapporto molare di 1:0,4:1 come quantità ottimale per mantenere l'esposizione a 5-FU e sostenerne quindi l'attività antitumorale, riducendone allo stesso tempo la tossicità.

Tegafur è un profarmaco di 5-FU con buona biodisponibilità orale. In seguito a somministrazione orale tegafur viene gradualmente convertito a 5-FU *in vivo*, principalmente dall'attività dell'enzima CYP2A6 nel fegato. 5-FU viene metabolizzato dall'enzima epatico DPD. 5-FU viene attivato nel suo metabolita attivo, 5-fluoro-deossiuridina-monofosfato (FdUMP), mediante fosforilazione cellulare. FdUMP e il folato ridotto vengono legati alla timidilato sintasi portando alla formazione di un complesso ternario che inibisce la sintesi del DNA. Inoltre, 5-fluorouridina-trifosfato (FUTP) viene incorporata nell'RNA causando l'interruzione delle funzioni dell'RNA.

Gimeracil inibisce il metabolismo di 5-FU inibendo in modo reversibile e selettivo la DPD, l'enzima principale che metabolizza 5-FU, per cui vengono raggiunte concentrazioni plasmatiche più alte di 5-FU mediante la somministrazione di una dose più bassa di tegafur.

In studi su animali, dopo somministrazione orale, oteracil risultava distribuito ad alte concentrazioni nei tessuti normali del tratto gastrointestinale, mentre concentrazioni considerevolmente più basse erano riscontrate nel sangue e nel tessuto tumorale.

Effetti farmacodinamici

In uno studio con dosi crescenti di farmaco che confrontava la tollerabilità di 5-FU in Teysuno e tegafur + gimeracil (senza oteracil), nel braccio tegafur + gimeracil non era possibile raggiungere il livello di dose di 25 mg/m² a causa dell'insorgere di tossicità limitanti la dose (diarrea di Grado 3 in 2 pazienti, e arresto cardio-respiratorio in 1 paziente). in assenza di oteracil. Il profilo farmacocinetico di 5-FU era simile in presenza e assenza di oteracil.

I valori medi della concentrazione plasmatica massima di 5-FU (C_{max}) e dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) erano di circa 3 volte maggiori dopo somministrazione di Teysuno rispetto alla somministrazione di tegafur da solo, nonostante una dose inferiore di circa 16 volte di Teysuno (50 mg di tegafur) rispetto a solo tegafur (800 mg), e questo era attribuibile all'inibizione

della DPD da parte di gimeracil. La concentrazione plasmatica massima di uracile era osservata dopo 4 ore, con un ritorno ai livelli basali entro circa 48 ore dopo la somministrazione, ad indicare la reversibilità dell'inibizione della DPD da parte di gimeracil.

Uno studio dell'effetto di Teysuno sulla ripolarizzazione cardiaca condotto in pazienti con tumore avanzato, ha ottenuto la definizione di studio negativo secondo le linee guida della Conferenza Internazionale per l'Armonizzazione (ICH). Non è stata riscontrata alcuna relazione tra i valori assoluti dell'intervallo QTcF o tra il cambiamento rispetto ai valori basali e le concentrazioni plasmatiche massime dei componenti di Teysuno.

Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio di fase I ha stabilito il regime di dosaggio corrente valutando coorti di Teysuno e cisplatino di 30 mg/m² e 60 mg/m² (tossicità dose limitante riscontrate [DLT] erano affaticamento, diarrea e disidratazione); 25 mg/m² e 60 mg/m²; ed infine 25 mg/m² e 75 mg/m². Nonostante la mancanza di DLT nell'ultima coorte, la dose di cisplatino non è stata aumentata oltre i 75 mg/m².

Nello studio di fase III FLAGS non è stata riscontrata alcuna apparente correlazione tra l'AUC di 5-FU (braccio Teysuno/cisplatino) e la concentrazione di 5-FU (braccio 5-FU/cisplatino) durante il Ciclo 1, e risultati di efficacia quali la sopravvivenza globale (OS) o sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Uno studio di fase I è stato condotto per valutare la farmacocinetica dei componenti di Teysuno e dei loro metaboliti in pazienti con carcinoma con funzionalità renale diminuita rispetto a quelli con funzionalità renale normale. In questo studio l'attività antitumorale è stata misurata attraverso la migliore risposta generale del tumore. La maggior parte (70,4%) dei pazienti aveva come migliore risposta una patologia stabilizzata (in base alla verifica del ricercatore utilizzando i criteri RECIST) e il 29,6% dei pazienti aveva come migliore risposta generale una patologia progressiva. Non sono state osservate tossicità dose limitanti nel primo ciclo di trattamento.

Carcinoma gastrico avanzato:

Dati provenienti da uno studio clinico di fase III (FLAGS), multicentrico, multinazionale (esclusa l'Asia), randomizzato, controllato, in aperto, supportano l'uso di Teysuno in associazione con cisplatino, per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato. In questo studio 521 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Teysuno (25 mg/m² per via orale, due volte al giorno per 21 giorni, seguito da un periodo di riposo di 7 giorni) e cisplatino (75 mg/m² per uso endovenoso il Giorno 1, ogni 4 settimane) e 508 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 5-FU (1000 mg/m²/24 ore in infusione venosa continua dal Giorno 1 al Giorno 5, ogni 4 settimane) e cisplatino (100 mg/m² come uso endovenoso il Giorno 1, ripetuto ogni 4 settimane). Le caratteristiche dei pazienti sono fornite nella Tabella 10.

Tabella 10. Caratteristiche demografiche e al basale dei pazienti nello studio FLAGS

	Teysuno + Cisplatino 75mg/m ² (N=521)	5-FU + Cisplatino 100mg/m ² (N=508)
Genere, n (%)		
Maschio	382 (73)	347 (68)
Femmina	139 (27)	161 (32)
Età, anni		
Mediana (range)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Razza, n (%)		
Bianca	447 (86)	438 (86)
Nera o Afroamericana	5 (1,0)	7 (1,4)
Asiatica	4 (0,8)	4 (0,8)
Amerindia o Nativa dell'Alaska	4 (0,8)	6 (1,2)
Altro	61 (12)	53 (10)
Performance Status ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Localizzazione della lesione primaria, n (%)		
Stomaco	438 (84)	417 (82)
Giunzione gastroesofagea	82 (16)	88 (17)
Entrambi	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastasi, n (%)		
≥ 2 siti di metastasi	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Per quanto riguarda l'endpoint primario di sopravvivenza globale, Teysuno in associazione con cisplatino era non-inferiore a 5-FU in associazione con cisplatino (vedere Tabella 11). Al momento dell'analisi principale, il periodo di osservazione mediano della sopravvivenza globale nell'intero campione analizzato era 18,3 mesi.

Tabella 11. Sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione nello studio FLAGS

Endpoint Popolazione	Teysuno + Cisplatino		5-FU + Cisplatino		Rapporto di rischio [IC 95%]
	N	Mediana [IC 95%], mesi	N	Mediana [IC 95%], mesi	
Sopravvivenza globale					
Intention to treat	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Full analysis set	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Sopravvivenza libera da progressione					
Full analysis set	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

IC= Intervallo di confidenza; Full analysis set = tutti i pazienti randomizzati e trattati, analizzati in base all'assegnazione (popolazione per l'analisi primaria); Intention to treat: intenzione al trattamento

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Teysuno in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'adenocarcinoma gastrico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Carcinoma coloretale metastatico dopo il passaggio a Teysuno quando non era possibile continuare il trattamento con un'altra fluoropirimidina a causa della sindrome mani-piedi o della tossicità cardiovascolare.

All'interno di uno studio di coorte europeo di 200 pazienti che sono stati spostati dalla terapia a base di 5-FU o capecitabina a causa della cardiotossicità, per continuare con la terapia a base di Teysuno, è presente un sottogruppo di pazienti con carcinoma coloretale metastatico (n=53). In questo sottogruppo la maggior parte dei pazienti (92%) sono stati in grado di passare in modo sicuro a Teysuno e a

continuare il trattamento indipendentemente dalle associazioni di trattamento, con cardiotoxicità ricorrente osservata nell'8% (tutti i casi di grado 1). Con questo passaggio, il 100% dei pazienti ha potuto completare la chemioterapia prevista. Inoltre, per i pazienti con carcinoma coloretale metastatico, la sopravvivenza globale mediana era di 26 mesi (IC 95% 22-31), con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 12%.

In uno studio retrospettivo di coorte di 47 pazienti con carcinoma coloretale metastatico dal registro olandese del carcinoma coloretale (PLCRC) che sono passati a Teysuno a causa della sindrome mani-piedi indotta da capecitabina (n=36) o cardiotoxicità (n=10), il tempo mediano dall'inizio del trattamento con capecitabina alla prima progressione documentata della malattia dopo l'inizio del trattamento con Teysuno era di 414 giorni (intervallo di confidenza al 95% 332-568 giorni).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di dosi singole e multiple di Teysuno in associazione con cisplatino sono state valutate in tre studi. Diciotto studi aggiuntivi di PK sono stati eseguiti usando il regime adeguato in monoterapia. Tutti gli studi sono stati eseguiti in pazienti affetti da tumore.

Assorbimento

Dopo la somministrazione di una dose singola di 50 mg di Teysuno (espresso come contenuto di tegafur) nell'uomo (circa 30 mg/m² considerando una superficie corporea di 1,56-2,10 m² per un paziente tipico; N=14), T_{max} mediano per i componenti di Teysuno, tegafur, gimeracil e oteracil era rispettivamente 0,5, 1,0, e 2,0 ore e AUC_{0-inf} e C_{max}, media ± deviazione standard (SD), erano 14595 ± 4340 ng/ora/ml e 1762 ± 279 ng/ml per tegafur, 1884 ± 640 ng/ora/ml e 452 ± 102 ng/ml per gimeracil, 556 ± 281 ng/ora/ml e 112 ± 52 ng/ml per oteracil. T_{max} mediano per 5-FU era 2.0 ore e AUC_{0-inf} e C_{max}, medie erano 842 ± 252 ng/ora/ml e 174 ± 58 ng/ml. I livelli di tegafur, gimeracil, oteracil e 5-FU erano misurabili fino a 10 ore dopo la somministrazione. Dopo la somministrazione di dosi da 30mg/m², le condizioni di steady-state vengono raggiunte per tegafur, gimeracil e oteracil al più tardi entro il Giorno 8.

Dopo la somministrazione di dosi multiple (30 mg/m², espresso come contenuto di tegafur, due volte al giorno per 14 giorni; N=10), T_{max} mediano di tegafur, gimeracil e oteracil era rispettivamente di 0,8, 1,0 e 2,0 ore e i corrispondenti valori di AUC_(0-12h) e C_{max}, medie ± SD, erano 19967 ± 6027 ng/ora/ml e 2970 ± 852 ng/ml per tegafur, 1483 ± 527 ng/ora/ml e 305 ± 116 ng/ml per gimeracil, e 692 ± 529 ng/ora/ml e 122 ± 82 ng/ml per oteracil. T_{max} mediano per 5-FU era 2.0 ore e AUC_(0-12h) e C_{max}, medie erano rispettivamente 870 ± 405 ng/ora/ml e 165 ± 62 ng/ml.

L'assunzione di Teysuno insieme ad alimenti risultava in una diminuzione di AUC_{0-inf} per oteracil di circa il 71% e per gimeracil di circa il 25% rispetto alla somministrazione a digiuno. La somministrazione contemporanea di un inibitore della pompa protonica (PPI) riduceva l'effetto del cibo sul profilo farmacocinetico di oteracil, ma non con un margine sufficiente tale da abolirlo completamente. C'era una diminuzione del 15% nell'AUC_{0-inf} del 5-FU somministrato con alimenti rispetto che in condizioni di digiuno, e l'esposizione a tegafur non era alterata dal cibo (dimostrando quindi l'assenza di effetto del cibo).

AUC_{0-inf} e C_{max} medie del 5-FU erano circa 3-volte maggiori dopo somministrazione di Teysuno (50 mg espresso come contenuto di tegafur) rispetto alla somministrazione di solo tegafur (800 mg), mentre i valori di AUC_{0-inf} e C_{max} del metabolita di 5-FU, α-fluoro-β-alanina (FBAL) erano circa 15-22 volte più bassi in seguito a somministrazione di Teysuno rispetto alla somministrazione di tegafur.

Oteracil contenuto in Teysuno non modificava il profilo farmacocinetico di 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL o uracile. Il componente gimeracil non modificava il profilo farmacocinetico di tegafur.

Distribuzione

Oteracil, gimeracil, 5-FU e tegafur erano legati a proteine rispettivamente per l'8,4%, il 32,2%, il 18,4% e il 52,3%. Il legame alle proteine nel siero umano non era dipendente dalla concentrazione per valori da 0,1 a 1,0 µg/ml per oteracil, gimeracil, e 5-FU e per valori da 1,2 a 11,8 µg/ml per tegafur.

Non ci sono dati clinici sulla distribuzione dei componenti radiomarcanti di Teysuno. Sebbene non siano disponibili dati di Teysuno somministrato per via endovenosa nell'uomo, il volume di distribuzione potrebbe essere stimato approssimativamente pari a 16 l/m², 17 l/m², e 23 l/m² rispettivamente per tegafur, gimeracil e oteracil, in base al volume apparente di distribuzione e all'escrezione urinaria.

Biotrasformazione

La principale via metabolica per tegafur è la conversione a 5-FU per mezzo di CYP2A6 nel fegato, mentre gimeracil è stabile negli omogenati di fegato umano (frazione S9) in presenza di sale di litio dell'adenosina 3'-fosfato 5'-fosfosolfato (PAPS, un cofattore per solfotransferasi) o di nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADPH). In base ai risultati di studi *in vitro*, una parte di oteracil viene degradata per via non enzimatica a 5-azauracil (5-AZU) dai liquidi gastrici, ed è poi convertita in acido cianurico (CA) nel tratto digerente. 5-AZU e CA non inibiscono l'attività dell'enzima OPRT. A causa della sua bassa permeabilità, solo una piccola parte di oteracil viene metabolizzata nel fegato.

Valutazioni *in vitro* con microsomi umani di fegato hanno indicato che né tegafur, né gimeracil o oteracil mostravano effetti inibitori rilevanti sulle attività enzimatiche delle isoforme del citocromo P450 testate (ad es. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4).

Valutazioni *in vitro* con colture primarie di epatociti umani hanno indicato che tegafur (0,7-70 µM), gimeracil (0,2-25 µM) e oteracil (0,04-4 µM) non presentavano alcun effetto induttivo o avevano un effetto induttivo minimo sulle attività metaboliche di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5

Usando concentrazioni plasmatiche di uracile per valutare l'attività della DPD in studi clinici, non sono stati osservati cambiamenti dopo la somministrazione di una dose singola di 800 mg di tegafur, mentre le concentrazioni plasmatiche di uracile aumentavano marcatamente dopo la somministrazione di una dose singola di 50 mg di Teysuno (come effetto dell'inibizione della DPD da parte del gimeracil). Nell'uomo, le concentrazioni massime di uracile, che riflettevano l'inibizione della DPD, si osservavano circa 4 ore dopo la somministrazione di Teysuno sia in dose singola (50 mg) che in dose multipla (30 mg/m² due volte al giorno). Una inibizione simile era riscontrata in seguito a somministrazioni singole o multiple. Le concentrazioni plasmatiche di uracile ritornavano ai livelli basali circa 48 ore dopo la somministrazione, a indicare la reversibilità dell'inibizione della DPD da parte del gimeracil.

Eliminazione

Nell'uomo, l'emivita apparente di eliminazione terminale (T_{1/2}) di 5-FU, osservata dopo la somministrazione di Teysuno (contenente tegafur, un profarmaco del 5-FU), era maggiore (circa 1,6-1,9 ore) di quella precedentemente riportata dopo la somministrazione endovenosa di 5-FU (10-20 minuti). In seguito ad una dose singola di Teysuno, i valori di T_{1/2} andavano da 6,7 a 11,3 ore per tegafur, da 3,1 a 4,1 ore per gimeracil e da 1,8 a 9,5 ore per oteracil.

Dopo una dose singola di Teysuno, circa il 3,8-4,2% di tegafur, il 65-72% di gimeracil e il 3,5-3,9% di oteracil somministrati venivano escreti non modificati nelle urine. Tra i metaboliti, il 9,5%-9,7% di tegafur somministrato era escreto nelle urine come 5-FU e circa il 70-77% come FBAL, corrispondendo a circa l'83-91% della dose di Teysuno somministrata (tegafur totale + 5-FU + FBAL). Non è stato riscontrato alcun effetto di gimeracil sulla clearance renale di tegafur, FBAL e 5-FU in seguito alla somministrazione di Teysuno, in confronto alla loro clearance in seguito alla somministrazione di solo tegafur.

Linearità/non linearità

In uno studio Giapponese di fase I che ha valutato 5 livelli di dose da 25 a 200 mg/superficie, è stato riscontrato un aumento dose-dipendente dell'esposizione a tegafur, gimeracil e oteracil. Tuttavia

l'aumento dell'esposizione a 5-FU tendeva ad essere maggiore del proporzionale rispetto all'aumento di dose di tegafur.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Un'analisi della farmacocinetica di popolazione dei componenti e dei metaboliti di Teysuno condotta in 315 pazienti ha accertato l'influenza di vari fattori, compreso il sesso, l'età, il cibo, l'etnia (Caucasica rispetto ad Asiatica), la funzionalità renale ed epatica. La funzionalità renale, espressa dalla clearance della creatinina, era il principale fattore ad influenzare l'esposizione a gimeracil e a 5-FU. Con il diminuire della funzionalità renale vi era un aumento dell'esposizione a 5-FU allo stato stazionario. Questa analisi ha anche dimostrato che il trend di modifica della farmacocinetica di Teysuno osservato con l'aumento dell'età era correlato alle variazioni della funzionalità renale misurate dalla clearance della creatinina.

Compromissione renale

Uno studio di fase I ha valutato la farmacocinetica dei componenti e dei metaboliti di Teysuno in monoterapia in condizioni di funzionalità renale normale o alterata. I pazienti con compromissione renale lieve (CrCl 51-80 ml/min), trattati con 30 mg/m² due volte al giorno (dose massima tollerata in monoterapia) ed utilizzata anche in pazienti con funzionalità normale (CrCl > 80 ml/min), presentavano un aumento dell'AUC_{0-inf} media di 5-FU. I pazienti con compromissione renale moderata (CrCl 30-50ml/min) trattati con una dose ridotta di 20 mg/m² due volte al giorno, non mostravano un aumento significativo dell'AUC_{0-inf} media di 5-FU rispetto al gruppo con funzionalità normale. In questo studio, l'aumentata esposizione a 5-FU nei pazienti con lieve compromissione renale, insieme ai risultati della simulazione nell'analisi farmacocinetica di popolazione, suggeriscono che una dose di Teysuno di 25 mg/m² due volte al giorno in pazienti con lieve compromissione renale possa far ottenere concentrazioni plasmatiche di 5-FU simili a quelle ottenute in pazienti con funzionalità normale trattati con 30 mg/m² due volte al giorno in monoterapia, ed in pazienti con insufficienza moderata trattati con 20 mg/m² due volte al giorno.

In seguito a una dose ridotta di Teysuno 20 mg/m² somministrata una volta al giorno al gruppo con compromissione renale severa (CrCl < 30 ml/min), i valori AUC_{0-inf} per singola dose e AUC_{0-τ} per 5-FU erano approssimativamente 2 volte più alti nel gruppo con compromissione renale severa rispetto a quelli osservati nel gruppo con funzionalità renale normale che riceveva 30 mg/m² due volte al giorno.

Quindi ci si aspetterebbe che l'esposizione al 5-FU fosse comparabile in questi gruppi, dal momento che l'esposizione giornaliera in pazienti nel gruppo con compromissione renale severa è basata sulla somministrazione di Teysuno una volta al giorno, mentre l'esposizione al 5-FU nei pazienti con funzionalità renale normale è basata sulla somministrazione di Teysuno due volte al giorno. Comunque, bisogna notare che l'esposizione al 5-FU può essere variabile ed essere inaspettatamente più alta in pazienti con compromissione renale severa a causa dell'impatto delle fluttuazioni nella funzionalità renale in questi pazienti.

Compromissione epatica

Non ci sono differenze significative nelle AUC di 5-FU, tegafur, gimeracil o oteracil dopo la somministrazione di una dose singola o multipla di Teysuno 30 mg/m² due volte al giorno in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa, rispetto a quelli con normale funzionalità epatica. Dopo la somministrazione di una dose singola si è verificata una diminuzione statisticamente significativa nella C_{max} di 5-FU e gimeracil per il gruppo con compromissione epatica severa rispetto al gruppo con funzionalità epatica normale. Questa differenza non è stata osservata dopo somministrazione di dosi multiple.

Differenze etniche

Uno studio di fase I ha valutato la farmacocinetica di Teysuno in monoterapia in pazienti asiatici (cinesi/malesi) e caucasici (statunitensi). In conformità con i livelli più bassi di attività di CYP2A6 nei

pazienti asiatici, l' AUC_{0-12} di tegafur era più alta e il $T_{1/2}$ più lunga nel gruppo asiatico rispetto al gruppo caucasico. I valori di AUC_{0-12} di gimeracil e uracile erano comparabili tra i due gruppi, suggerendo che l'inibizione della DPD era simile nei gruppi asiatico e caucasico. La differenza di esposizione a 5-FU non era statisticamente significativa tra i due gruppi. L' AUC_{0-12} di oteracil nel gruppo asiatico era circa la metà di quella del gruppo caucasico, tuttavia questa differenza non era statisticamente significativa a causa della sua ampia variabilità individuale.

Studi condotti in pazienti giapponesi hanno evidenziato un effetto del polimorfismo CYP2A6*4 sulla farmacocinetica di Teysuno. Sebbene le varianti di CYP2A6 siano associate con la variabilità farmacocinetica di tegafur, l' AUC di gimeracil, che è condizionato dalla funzionalità renale, è il fattore determinante della variabilità farmacocinetica di 5-FU. Nello studio di fase III (FLAGS), l' AUC di tegafur era significativamente più alto in pazienti con l'allele CYP2A6*4, tuttavia non sono state riscontrate differenze significative per quanto riguarda l' AUC di 5-FU e l'incidenza di reazioni avverse. Quindi, le differenze nel polimorfismo CYP2A6 tra le popolazioni asiatiche e occidentali non sembrano essere il fattore determinante per le differenze in MTD tra le popolazioni. Tuttavia un

numero limitato di dati disponibili sul genotipo CYP2A6*4/*4 nei pazienti giapponesi trattati con Teysuno suggerisce una diminuzione significativa dei livelli di 5-FU in questo sottogruppo. Non può essere fatta alcuna raccomandazione di dose per questo sottogruppo. L'allele CYP2A6*4 non è comune nella popolazione caucasica.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi con Teysuno in pazienti in età pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute in ratti, cani e scimmie hanno evidenziato effetti tipicamente associati alla somministrazione di antitumorali con citotossicità in cellule in rapida divisione quali anemia, diminuzione della funzionalità del sistema immunitario e digerente, alterazione della spermatogenesi ed atrofia degli organi riproduttivi maschili e femminili.

Il trattamento con Teysuno ha prodotto vari effetti cutanei nel ratto (cheratosi del cuscinetto della zampa e della coda) e nel cane (croste cutanee ed erosioni). Inoltre, dopo somministrazioni ripetute sono state osservate iperpigmentazione della cute, degli occhi ed opacità corneale nei cani, e cataratte nei ratti. Queste alterazioni erano reversibili.

Nel ratto le dosi di Teysuno non sembrano alterare la fertilità maschile o femminile; tuttavia nel ratto e nel coniglio la somministrazione in qualsiasi momento dopo il concepimento ha determinato una gamma di anomalie esterne, viscerali e scheletriche del feto. Un alto rischio di sviluppare tossicità a dosi cliniche è stato riportato principalmente da tegafur (5-FU) ed in modo minore da oteracil.

Teysuno non era carcinogeno né nel ratto né nel topo. Teysuno non è risultato mutageno al test di Ames *in vitro*. Teysuno era clastogeno *in vitro* su cellule di polmone di criceti cinesi ed era debolmente clastogeno *in vivo* nel midollo osseo di topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Guscio della capsula

Gelatina
Ferro ossido rosso (E172)
Titanio diossido (E171)
Sodio laurilsolfato
Talco

Inchiostro da stampa

Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Carminio d'Indaco (E132)
Cera carnauba
Gomma lacca sbiancata
Gliceril mono-oleato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi di PCTFE/PVC/Al contenenti 14 capsule ciascuno. Ogni confezione contiene 42 capsule, 84 capsule o 126 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lavarsi le mani dopo aver manipolato le capsule.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 marzo 2011
Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.