



Teysuno[®]

TEGAFUR GIMERACIL QTERACIL

Advancing oral 5FU therapy

Riassunto delle caratteristiche del Prodotto

Teysuno[®] 15 mg/4,35 mg/11,8 mg capsule rigide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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 14,7 mg di oteracil monopotassico). *Eccipienti(f)*: 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 per il trattamento del carcinoma gastrico avanzato quando somministrato in associazione con cisplatino (vedere paragrafo 5.1).

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.

Posologia

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 all'area della superficie corporea (BSA, body surface area) per le dosi di Teysuno somministrate in associazione con cisplatino sono forniti rispettivamente nella Tabella 1 e nella Tabella 2. La BSA del paziente deve essere ricalcolata e la dose di Teysuno adattata in modo appropriato se il peso del paziente subisce un aumento o una diminuzione ≥10% rispetto al peso usato nel calcolo precedente della BSA e se il cambiamento di peso non è chiaramente correlato alla ritenzione di liquidi.

La dose raccomandata di cisplatino con questo regime è di 75 mg/m² per uso endovenoso somministrata una volta ogni 4 settimane. Il cisplatino deve essere interrotto dopo 6 cicli senza sospendere Teysuno. Se il cisplatino viene interrotto prima dei 6 cicli, il trattamento con Teysuno in monoterapia può essere ripreso quando siano soddisfatti i criteri per ricominciare. 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) del cisplatino per l'adeguata idratazione pretrattamento. Ai pazienti devono essere prescritti ambulatorialmente farmaci antiemetici ed antidiarroici.

Dosi di Teysuno

Tabella 1. Dose standard e riduzioni della dose consentite per Teysuno e/o per cisplatino

Medicinale	Dose standard (mg/m ²)		Riduzione della dose 1 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

^aEspresso come contenuto di tegafur.

Teysuno® Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Calcolo della dose di Teysuno

Tabella 2. Calcolo della dose standard e ridotta in base all'area della superficie corporea (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)	
			capsule da 15 mg ^a (marrone/bianca)	capsule 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.

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 grave.

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.

Criteri di modificazione della dose di Teysuno

La modificazione della dose per tossicità deve essere eseguita conformemente alle Tabelle 1, 3, 4 e 5. In caso di tossicità si possono applicare un massimo di due riduzioni consecutive della dose per ciascun medicinale, come descritto in Tabella 1. Ciascuna riduzione della dose consiste in una riduzione di circa il 20-25%. Vedere la Tabella 2 per i dettagli sul numero di capsule di Teysuno che devono essere somministrate per ciascun dosaggio. Per i criteri minimi per la ripresa del trattamento con Teysuno, vedere la Tabella 6.

Le modificazioni 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 i Giorni da 1 a 21 di ciascun ciclo, cioè il trattamento non deve essere som-

ministrato dal 22 al 28 giorno del ciclo. I giorni di trattamento persi in un ciclo, qualora la dose 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 sia possibile distinguerli, la riduzione di 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.

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

Tabella 3. Schema di riduzione di dose di Teysuno per tossicità generale correlata al trattamento, ad eccezione della tossicità ematologica e renale		
Gradi di tossicità ^a	Modificazione 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
^a In conformità con "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)" del Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versione 3.0. ^b Per nausea e/o vomito di Grado 2, la terapia antiemetica deve essere ottimizzata prima di sospendere Teysuno. ^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).		

Modificazioni di dose per tossicità renale

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

Tabella 4. Modificazione 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	Modificazione della dose di Teysuno all'inizio del ciclo di trattamento	Modificazione della dose di cisplatino all'inizio del ciclo di trattamento
≥50 ml/min	Nessuna modificazione della dose	Nessuna modificazione 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 al paragrafo <u>Modificazioni di dose per popolazioni particolari / Insufficienza renale</u> per avere una guida.		

Teysuno® Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Modificazioni della dose per tossicità ematologica

Tabella 5. Tossicità ematologiche per le quali il trattamento con Teysuno deve essere interrotto

Unità	Neutrofili	Piastrine	Emoglobina	Modificazione 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 6) e riprendere quindi l'assunzione ad un livello di dose ridotto.

Criteri di ripresa del trattamento con Teysuno

Tabella 6. Criteri minimi per riprendere il trattamento con Teysuno in seguito alla sua interruzione per tossicità

Non ematologica	Ematologica
Baseline o Grado 1	Conta delle piastrine $\geq 100 \times 10^9/l$
Clearance della creatinina calcolata $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Emoglobina $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$

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 al paragrafo *Modificazioni di dose per popolazioni particolari / Insufficienza renale* per avere una guida.

Modificazioni di dose per popolazioni speciali

Insufficienza renale

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

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

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

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

- Insufficienza renale grave (CrCl inferiore a 30 ml/min)

Sebbene ci si aspetti un'esposizione grossomodo simile a 5-FU in pazienti con insufficienza 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 sezione 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 sezioni 4.4 e 4.8).

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

Anziani

Non è raccomandata alcuna modificazione della dose standard in pazienti con età ≥ 70 anni (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza epatica

Non è raccomandata alcuna modificazione della dose standard in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Etnia

Non è raccomandata alcuna modificazione della dose standard 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 (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).
- Storia di reazioni gravi e inaspettate alla terapia con fluoropirimidine.
- Carenza nota di diidropirimidina deidrogenasi (DPD).
- Gravidanza e allattamento.
- Grave soppressione del midollo osseo (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi; vedere sezione 4.2, Tabella 5).
- Pazienti con insufficienza renale terminale che richiede dialisi.
- Somministrazione contemporanea di altre fluoropirimidine con Teysuno.
- Trattamento da meno di 4 settimane con inibitori della DPD, compresa sorivudina o suoi analoghi chimicamente correlati quale brivudina.
- Controindicazioni per il cisplatino; consultare l'RCP del cisplatino.

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.

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 l'insufficienza renale acuta, sono stati tutti riportati in pazienti che assume-

Teysuno® Riassunto delle caratteristiche di prodotto

vano 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 4, 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 all'RCP di cisplatino, per ridurre il rischio di tossicità renale associata alla terapia con cisplatino.

Gimeracil aumenta l'esposizione a 5-fluorouracile (5-FU) inibendo la DPD, l'enzima principale per il metabolismo di 5-FU. Il gimeracil viene eliminato principalmente dal rene (vedere paragrafo 5.2); quindi, in pazienti con insufficienza renale, la clearance renale del 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 al 5-FU (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale severa

Il trattamento con Teysuno non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale severa a causa della possibile alta incidenza 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 sezioni 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 l'RCP del cisplatino per patologie dell'occhio osservate in seguito a terapia con cisplatino.

Anticoagulanti cumarinici

Deve essere strettamente controllata la risposta anticoagulante (Rapporto normalizzato internazionale del tempo di protrombina [INR] o tempo di protrombina) 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.

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.

Instabilità dei microsatelliti (MSI)

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

Interazioni con altri medicinali

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

Altre fluoropirimidine

La somministrazione contemporanea 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 nell'RCP degli altri medicinali a base di fluoropirimidine se Teysuno deve essere somministrato in seguito ad altri medicinali fluoropirimidinici.

Sorivudina e brivudina

La sorivudina o i suoi analoghi chimicamente correlati come la brivudina inibiscono irreversibilmente la DPD, portando ad un aumento significativo dell'esposizione a 5-FU. Questo può portare ad un aumento clinicamente significativo della tossicità correlata alla fluoropirimidina, con esiti potenzialmente fatali. Teysuno non deve essere usato insieme a sorivudina o brivudina o a meno di 4 settimane dall'ultima dose di sorivudina o brivudina.

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 contemporaneo 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 contemporaneo 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 contemporaneo 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 contemporaneo 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 contemporaneo 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/pla-

Teysuno® Riassunto delle caratteristiche di prodotto

smatici di fenitoina quando Teysuno e fenitoina sono somministrati contemporaneamente. Qualora indicato, la dose di fenitoina deve essere aggiustata conformemente all'RCP della fenitoina. Devono essere adottate misure appropriate qualora si sviluppasse tossicità da fenitoina.

Altro

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

Altre forme di interazione

Cibo

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 potenzialmente fertili

Alle donne potenzialmente fertili deve essere consigliato di evitare la gravidanza mentre sono sottoposte a trattamento con questo medicinale.

Contracezione nell'uomo e nella donna

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). Non ci sono dati sull'uso di Teysuno in donne in gravidanza. 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 l'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 ha una moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, poiché fatica, 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 fatigue.

Elenco delle reazioni avverse

Le seguenti intestazioni sono usate per classificare le reazioni avverse in base alla frequenza: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto rare ($< 1/10.000$), e non note (non possono essere stimate dai 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 7. 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, polmonite, batteriemia, infezione alle vie respiratorie, infezione alle vie respiratorie superiori, pielonefrite acuta, infezione delle vie urinarie, faringite, nasofaringite, rinite, infezione dentale, candidiasi, herpes orale, paronichia, foruncolo	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Emorragia tumorale, dolore tumorale	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia	Neutropenia febbrile, linfopenia	Pancitopenia, prolungamento del tempo di protrombina, aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale, ipoprotrombinemia, diminuzione del tempo di protrombina, granulocitosi, leucocitosi, eosinofilia, linfocitosi, diminuzione della conta dei monociti, aumento della conta dei monociti, trombocitemia	Coagulazione intravasale disseminata
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Emorragia surrenale	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Disidratazione, ipopotassiemia, iponatriemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia, ipoalbuminemia, iperpotassiemia	Iperglicemia, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della lattato deidrogenasi ematica, ipofosfatemia, ipermagnesiemia, gotta, ipoproteinemia, iperglobulinemia, iperlipidemia, ridotta assunzione di cibo	
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Stato confusionale, irrequietezza, disturbi della personalità, allucinazione, depressione, ansia, diminuzione della libido, inibizione sessuale	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica	Capogiro, mal di testa, disgeusia	Ictus, infarto cerebellare, disturbi cerebrovascolari, convulsione, attacco ischemico, sincope, emiparesi, afasia, atassia, encefalopatia metabolica, perdita di coscienza, neurite acustica, deterioramento della memoria, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, tremito, ageusia, parosmia, sensazione di bruciore, fornicolo	Leucoencefalopatia, anosmia
Patologie dell'occhio		Disturbi della visione, disturbi della lacrimazione, congiuntivite, patologie dell'occhio, patologie della cornea ^b	Allergia oculare, ptosi della palpebra, eritema della palpebra	

Teysuno® Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Classificazione per Sistemi e Organi ^a	Molto comune	Comune	Non comune	Raro/Molto raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Riduzione dell'udito, sordità	Vertigine, congestione dell'orecchio, fastidio all'orecchio	
Patologie cardiache			Insufficienza cardiaca, infarto miocardico acuto, effusione pericardica, fibrillazione atriale, angina pectoris, fibrillazione cardiaca, tachicardia, palpitazioni	
Patologie vascolari		Ipotensione, trombosi venosa profonda, ipertensione	Trombosi dell'arteria iliaca, shock ipovolemico, trombosi arteriosa degli arti, trombosi, vampate, 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 del tratto respiratorio, dispnea da sforzo, dolore faringolaringeo, rinorrea, eritema faringeo, rinite allergica, disfonia, tosse produttiva, congestione nasale	Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	Diarrea, vomito, nausea, costipazione	Emorragia gastrointestinale, stomatite, infiammazione gastrointestinale, flatulenza, dolore addominale, disfagia, fastidio addominale, dispepsia, secchezza della bocca	Perforazione gastrointestinale, esofagite, infezione gastrointestinale, ileo, occlusione gastrointestinale, ascite, edema del labbro, spasmo esofageo, ulcera gastrica, malattia da reflusso gastroesofageo, reflusso gastrico, fibrosi retroperitoneale, patologia gastrointestinale, emorragia anale, emorroidi, ipersecrezione salivare, conati di vomito, patologia delle ghiandole salivari, cheilite, aerofagia, eruttazione, glossodinia, dolore alla bocca, fragilità dentale	Pancreatite acuta
Patologie epatobiliari		Iperbilirubinemia, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi	Alterazione dei test di funzionalità epatica, aumento della gamma glutamiltransferasi	Insufficienza epatica acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritrodisestesia palmo-plantare, rash, iperpigmentazione cutanea, secchezza cutanea, prurito, alopecia	Eruzione esfoliativa, esfoliazione della cute, eritema migrante necrotico, vescicole di sangue, dermatite allergica, reazione cutanea, dermatite acneiforme, eritema, aumento della tendenza all'ecchimosi aumentata, porpora, iperidrosi, sudorazione notturna, atrofia delle unghie, disturbi della pigmentazione, alterazione del colore della cute, ipertricosi	Necrosi tossica epidermica, Sindrome di Stevens-Johnson, reazione da fotosensibilità unghie disturbi ungueali
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico	Spasmi muscolari, artralgia, dolore alle estremità, dolore alla schiena, dolore al collo, dolore alle ossa, gonfiore articolare, fastidio agli arti, tensione muscolare, debolezza muscolare	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale, aumento dei livelli ematici di creatinina, diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare, aumento dei livelli ematici di urea	Nefropatia tossica, oliguria, ematuria, insufficienza renale, pollachiuria, aumento del livello ematico di creatina, diminuzione del livello ematico di creatinina	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, dolorabilità alla mammella, dolore al capezzolo	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fatigue, astenia	Infiammazione della mucosa, piressia, diminuzione ponderale, edema periferico, brividi	Insufficienza multi-organo, capacità funzionale diminuita, dolore, edema, dolore toracico, fastidio al torace, edema generalizzato, edema del viso, gonfiore locale, edema localizzato, aumento ponderale, sazietà precoce, sensazione di freddo, reazione nella sede di iniezione, malessere	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Contusione, errore di terapia	

^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, 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.

Popolazione pediatrica

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

Esperienza di monitoraggio post-marketing in pazienti con carcinoma gastrico

In uno studio post-marketing 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).

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 all'età erano correlati ai cambiamenti della funzionalità renale come misurato dalla clearance della creatinina (vedere paragrafo 5.2).

Genere

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 insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4, e 5.2)

Il confronto tra 218 pazienti con insufficienza renale lieve al baseline (CrCl da 51 a 80 ml/min) e 297 pazienti con funzionalità renale normale al baseline (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 insufficienza renale lieve ed i pazienti con normale funzionalità renale.

In uno studio condotto in pazienti con insufficienza 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 insufficienza renale moderata sono stati trattati con Teysuno 20 mg/m² due volte al giorno, mentre 7 pazienti con insufficienza 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 insufficienza renale moderata o se-

Teysuno® Riassunto delle caratteristiche di prodotto

vera. L'incidenza di patologie del sistema circolatorio e linfatico come reazioni avverse osservate in tutti i cicli nei pazienti con insufficienza 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.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

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 complicazioni.

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 orale anti-tumorale a base di fluoropirimidina. È una associazione a dose fissa di tre principi attivi: tegafur, che dopo l'assorbimento viene convertito nella sostanza anti-tumorale 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 anti-tumorale, 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.

Il gimeracil inibisce il metabolismo di 5-FU inibendo in modo reversibile e selettivo la DPD, l'enzima metabolico primario di 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, l'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 di dose-escalation che comparava 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.

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 fatigue, 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 la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Uno studio di fase I è stato condotto per valutare il PK dei componenti di Teysuno e dei loro metaboliti in pazienti con cancro 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, open-label, 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 8.

Tabella 8. Caratteristiche demografiche e al basale dei pazienti nello studio FLAGS

	Teysuno + Cisplatino 75mg/m² (N=521)	5-FU + Cisplatino 100mg/m² (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)
Indioamericana o Nativi 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)

Teysuno® Riassunto delle caratteristiche di prodotto

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 9). Al momento dell'analisi principale, il follow-up mediano per la sopravvivenza globale nell'intero campione analizzato era 18,3 mesi.

Tabella 9. Sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione nello studio FLAGS

Endpoint Popolazione	Teysuno + Cisplatino		5-FU + Cisplatino		Hazard Ratio [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 senza progressione					
Intero campione di analisi	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 dell'analisi principale)

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).

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.hr/ml e 1762 ± 279 ng/ml per tegafur, 1884 ± 640 ng.hr/ml e 452 ± 102 ng/ml per gimeracil, 556 ± 281 ng.hr/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.hr/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.hr/ml e 2970 ± 852 ng/ml per tegafur, 1483 ± 527 ng.hr/ml e 305 ± 116 ng/ml per gimeracil, e 692 ± 529 ng.hr/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.hr/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 $\mu\text{g/ml}$ per oteracil, gimeracil, e 5-FU e per valori da 1,2 a 11,8 $\mu\text{g/ml}$ 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/m^2 , 17 l/m^2 , e 23 l/m^2 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 non enzimaticamente a 5-azauracil (5-AZU) dai liquidi gastrici, ed è poi convertito 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/m^2 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, rendendo conto di 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 $\text{mg}/\text{superficie corporea}$, è stato ri-

Teysuno® Riassunto delle caratteristiche di prodotto

scontrato un aumento dose-dipendente dell'esposizione a tegafur, gimeracil e oteracil. Tuttavia l'aumento dell'esposizione a 5-FU tendeva ad aumentare in modo più che proporzionale rispetto all'aumento di dose di tegafur.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Farmacocinetica di popolazione

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 steady state. 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.

Insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza renale severa a causa dell'impatto delle fluttuazioni nella funzionalità renale in questi pazienti.

Insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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'AUC₀₋₁₂ di tegafur era più alta e il T_{1/2} più lunga nel gruppo asiatico rispetto al gruppo caucasico. I valori di AUC₀₋₁₂ 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'AUC₀₋₁₂ 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 carcinogenico né nel ratto né nel topo. Teysuno non è risultato mutagenico al test di Ames *in vitro*. Teysuno era clastogenico *in vitro* su cellule di polmone di criceti cinesi ed era debolmente clastogenico *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

Ossido di ferro rosso (E172)

Titanio diossido (E171)

Sodio lauril solfato

Talco

Inchiostro

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

FD&C Indigo carmine lago di alluminio (E132)

Cera di carnauba

Gommalacca sbiancata

Gliceril monooleato

Teysuno® Riassunto delle caratteristiche di prodotto

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 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 42 capsule (3 blister contenenti 14 capsule ciascuno), 84 capsule (6 blister contenenti 14 capsule ciascuno) o 126 capsule (9 blister contenenti 14 capsule ciascuno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altra 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 BV
Siriusdreef 22
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

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>.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, internista (RNRL). CLASSE DI RIMBORSABILITÀ A

CONFEZIONE 15 mg/4,35 mg/11,8 mg - capsula rigida - uso orale - blister da 42 capsule • AIC N. 042291017/E (in base 10) 18BMU9 (in base 32) • **Prezzo ex factory** (IVA esclusa) € 134,19

CONFEZIONE 15 mg/4,35 mg/11,8 mg - capsula rigida - uso orale - blister da 126 capsule • AIC N. 042291029/E (in base 10) 18BMUP (in base 32) • **Prezzo ex factory** (IVA esclusa) € 402,57

CONFEZIONE 20 mg/5,8 mg/15,8 mg - capsula rigida - uso orale - blister da 42 capsule • AIC N. 042291031/E (in base 10) 18BMUR (in base 32) • **Prezzo ex factory** (IVA esclusa) € 178,91

CONFEZIONE 20 mg/5,8 mg/15,8 mg - capsula rigida - uso orale - blister da 84 capsule • AIC N. 042291043/E (in base 10) 18BMV3 (in base 32) • **Prezzo ex factory** (IVA esclusa) € 357,83

