

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln
Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Hartkapsel enthält 15 mg Tegafur, 4,35 mg Gimeracil und 11,8 mg Oteracil (als Kalium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 70,2 mg Lactose-Monohydrat.

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

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Tegafur, 5,8 mg Gimeracil und 15,8 mg Oteracil (als Kalium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel enthält 93,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

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

Die Kapsel besteht aus einem undurchsichtigen weißen Unterteil und undurchsichtigen braunen Oberteil mit grauem Aufdruck „TC448“.

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

Die Kapsel besteht aus einem undurchsichtigen weißen Unterteil und undurchsichtigen braunen Oberteil mit grauem Aufdruck „TC442“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Teysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Teysuno darf nur durch einen qualifizierten Arzt verordnet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten mit antineoplastischen Arzneimitteln hat.

Dosierung

Die empfohlene Standarddosis Teysuno bei Gabe in Kombination mit Cisplatin ist 25 mg/m² (angegeben als Tegafurgehalt) zweimal täglich, morgens und abends, für 21 aufeinander folgende Tage gefolgt von einer 7-tägigen Pause (1 Behandlungszyklus). Dieser Behandlungszyklus wird alle 4 Wochen wiederholt.

Die Standard- und reduzierten Dosen von Teysuno und Cisplatin sowie die Berechnungen nach Körperoberfläche (KOF) für Teysuno-Dosen, die in Kombination mit Cisplatin gegeben werden, sind in den Ta-

bellen 1 bzw. 2 angegeben. Die KOF des Patienten muss neu berechnet und die Teysuno-Dosis entsprechend angepasst werden, wenn das Gewicht eines Patienten um ≥ 10% von dem in der vorherigen KOF-Berechnung verwendeten Wert abweicht und diese Ab- oder Zunahme eindeutig nicht auf eine Wassereinlagerung zurückzuführen ist.

Die für dieses Dosierungsschema empfohlene Dosis Cisplatin beträgt 75 mg/m² einmal alle 4 Wochen intravenös infundiert. Cisplatin sollte nach 6 Zyklen ohne Absetzen von Teysuno beendet werden. Falls Cisplatin vor Ablauf der 6 Zyklen beendet wird, kann die Behandlung mit Teysuno alleine wieder aufgenommen werden, wenn die Kriterien für eine Wiederaufnahme erfüllt werden.

Patienten, die mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin behandelt werden, müssen engmaschig überwacht werden mit regelmäßig durchgeführten Laboruntersuchungen, insbesondere Hämatologie, Leber- und Nierenfunktion sowie Serumelektrolyte. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn ein progressiver Krankheitsverlauf oder eine untragbare Toxizität beobachtet wird.

Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Cisplatin bezüglich einer Hyperhydratation als Vorbehandlung.

Patienten sollten Arzneimittel gegen Erbrechen und Diarrhoe verordnet bekommen.

Teysuno-Dosen

Siehe Tabelle 1

Dosisberechnungen für Teysuno

Siehe Tabelle 2

Anpassungen während der Behandlung Allgemein

Toxizität aufgrund der Gabe von Teysuno sollte symptomatisch und/oder mit Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduzierung behandelt werden. Patienten, die Teysuno einnehmen, sollten über die Risiken aufgeklärt und angewiesen werden, sich beim Auftreten einer mäßigen bis schweren Toxizität sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Aufgrund von Toxizität ausgelassene Dosen werden nicht ersetzt. Dasselbe gilt, wenn der Patient nach Einnahme einer Dosis diese wieder erbricht.

Tabelle 1: Zulässige Standarddosis und Dosisreduzierungen für Teysuno und/oder Cisplatin

Arzneimittel	Standarddosis (mg/m ²)		Dosisreduzierung 1 (mg/m ²)		Dosisreduzierung 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
und/oder					
Cisplatin	75	→	60	→	45

^a Angegeben als Tegafurgehalt.

Tabelle 2: Standard- und reduzierte Dosisberechnung nach Körperoberfläche (m²)

Teysuno-Dosis	Jede Dosis in mg (jede Dosierung) ^a	Tägliche Gesamtdosis in mg ^a	Anzahl Kapseln pro Dosis (2 Dosen/Tag)	
Standarddosis ^a : 25 mg/m ²			15 mg Kapsel ^a (braun/weiß)	20 mg Kapsel ^a (weiß)
KOF ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
KOF = 2,10–2,29 m ²	55	110	1	2
KOF = 1,90–2,09 m ²	50	100	2	1
KOF = 1,70–1,89 m ²	45	90	3	0
KOF = 1,50–1,69 m ²	40	80	0	2
KOF = 1,30–1,49 m ²	35	70	1	1
KOF ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Erste Dosisreduzierung ^a : auf 20 mg/m ²				
KOF ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
KOF = 1,88–2,12 m ²	40	80	0	2
KOF = 1,63–1,87 m ²	35	70	1	1
KOF = 1,30–1,62 m ²	30	60	2	0
KOF ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Zweite Dosisreduzierung ^a : auf 15 mg/m ²				
KOF ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
KOF = 1,67–2,16 m ²	30	60	2	0
KOF = 1,30–1,66 m ²	20	40	0	1
KOF ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

KOF auf zwei Dezimalstellen berechnen.
^a Angegeben als Tegafurgehalt.

Nach Reduzieren der Teysuno-Dosis darf diese nicht wieder angehoben werden.

Kriterien für eine Teysuno-Dosisänderung

Dosisänderungen wegen Toxizität sollten entsprechend der Tabellen 1, 3, 4 und 5 vorgenommen werden. Im Fall einer Toxizität können maximal zwei aufeinanderfolgende Dosisreduzierungen je Arzneimittel, wie in Tabelle 1 beschrieben, vorgenommen werden. Jede Dosisreduzierung führt zu einer ungefähren Reduzierung von 20–25 %. Für genaue Angaben zur Anzahl der Teysuno-Kapseln, die je Dosisstufe gegeben werden, siehe Tabelle 2. Siehe Tabelle 6 für die Mindestkriterien zu Wiederaufnahme der Behandlung mit Teysuno.

Toxizitätsbedingte Dosisänderungen von Teysuno bei Kombination mit Cisplatin können auf zwei Arten vorgenommen werden.

Während eines 4-wöchigen Behandlungszyklus

Teysuno sollte nur an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus gegeben werden, d. h. an den Tagen 22 bis 28 eines Zyklus wird die Behandlung ausgesetzt. Ausgelassene Behandlungstage während eines Zyklus, an denen das Arzneimittel wegen Toxizität nicht gegeben wurde, dürfen nicht ersetzt werden.

Eine Dosisanpassung während des Behandlungszyklus sollte für jedes Arzneimittel, von dem angenommen wird, dass es ursächlich für die Toxizität verantwortlich ist, einzeln durchgeführt werden, falls solch eine Unterscheidung gemacht werden kann. Falls angenommen wird, dass beide Arzneimittel die Toxizität verursachen, oder es nicht möglich ist, festzustellen, welches Arzneimittel die Toxizität verursacht, sollten beide anhand des empfohlenen Dosisreduzierungsschemas angepasst werden.

Zu Beginn nachfolgender Behandlungszyklen

Falls entweder für Teysuno oder Cisplatin eine Behandlungsverzögerung angezeigt ist, sollten beide Arzneimittel ausgesetzt werden, bis sie die Anforderungen für einen erneuten Beginn erfüllen, es sein denn, die Gabe eines der Arzneimittel wurde ganz abgebrochen.

Dosisänderungen für Teysuno wegen allgemeiner Nebenwirkungen mit Ausnahme von hämatologischen oder renalen Toxizitäten

Siehe Tabelle 3

Dosisänderungen wegen renaler Toxizitäten

Für jeden Zyklus muss vor Behandlungsbeginn am Tag 1 die Kreatinin-Clearance (CrCl) bestimmt werden.

Siehe Tabelle 4

Dosisänderungen wegen hämatologischer Toxizitäten

Siehe Tabelle 5

Wiederaufnahmekriterien für Teysuno-Behandlung

Siehe Tabelle 6

Tabelle 3: Dosisreduzierungsschema für Teysuno für allgemeine behandlungsbedingte Toxizitäten mit Ausnahme von hämatologischen und renalen Toxizitäten

Toxizitätsgrade ^a	Dosisänderung für Teysuno innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus	Teysuno-Dosisanpassung für nächste Dosis/nächsten Zyklus
Grad 1		
Alle Ereignisse	Behandlung auf derselben Dosisstufe beibehalten	Keine
Grad 2^{b,c}		
Alle Ereignisse	Behandlung aussetzen bis Grad 0 oder 1	Keine
Grad 3 oder höher^c		
Erstes Ereignis	Behandlung aussetzen bis Grad 0 oder 1	Von vorheriger Stufe um eine Dosisstufe reduzieren.
Zweites Ereignis	Behandlung aussetzen bis Grad 0 oder 1	Von vorheriger Stufe um eine Dosisstufe reduzieren.
Drittes Ereignis	Behandlung abbrechen	Behandlung abbrechen

^a Gemäß den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) des „Cancer Therapy Evaluation Program“, US National Cancer Institute, Version 3.0.
^b Für Grad 2 Übelkeit und/oder Erbrechen sollte die anti-emetische Therapie vor einem Aussetzen von Teysuno optimiert werden.
^c Die Patienten können im Ermessen des behandelnden Arztes trotz Nebenwirkungen (unabhängig vom Grad) die Behandlung ohne Reduzierung oder Unterbrechung fortsetzen, wenn als unwahrscheinlich angenommen werden kann, dass diese schwerwiegend oder lebensbedrohlich werden (z. B. Alopezie, Veränderungen des sexuellen Verlangens und trockene Haut).

Tabelle 4: Dosisänderung für Teysuno und Cisplatin nach Werten der Kreatinin-Clearance zu Beginn eines Behandlungszyklus

Kreatinin-Clearance	Dosisänderung von Teysuno zu Beginn des Behandlungszyklus	Dosisänderung von Cisplatin zu Beginn des Behandlungszyklus
≥ 50 ml/min	Keine Dosisänderung	Keine Dosisänderung
30–49 ml/min	Behandlung um eine Dosisstufe reduziert beginnen.	Cisplatin-Behandlung mit einer 50%igen Dosisreduzierung zum vorherigen Zyklus beginnen.
< 30 ml/min ^a	Behandlung aussetzen, bis Wiederaufnahmekriterium (≥ 30 ml/min) erfüllt ist, dann Behandlung um eine Dosisstufe reduziert beginnen.	Behandlung mit Cisplatin aussetzen, bis Wiederaufnahmekriterium (≥ 30 ml/min) erfüllt ist, dann Behandlung mit einer 50%igen Dosisreduzierung zum vorherigen Zyklus beginnen.

^a Eine Behandlung von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min wird nicht empfohlen, es sei denn, die Vorteile einer Behandlung mit Teysuno überwiegen die Risiken deutlich. Siehe *Dosisänderungen für bestimmte Populationen/Nierenfunktionsstörungen*.

Tabelle 5: Hämatologische Toxizitäten, aufgrund derer die Behandlung mit Teysuno ausgesetzt werden sollte.

Einheiten	Neutrophile	Thrombozyten	Hämoglobin	Teysuno-Dosisänderung
IE	< 0,5 × 10 ⁹ /l	< 25 × 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Behandlung aussetzen, bis Wiederaufnahmekriterium (siehe Tabelle 6) erfüllt ist, dann Dosierung um eine Dosisstufe reduziert wieder aufnehmen.

Tabelle 6: Mindestkriterien, um nach Aussetzen aufgrund von Toxizität die Behandlung mit Teysuno wieder aufzunehmen.

Nicht hämatologisch	Hämatologisch
Baseline oder Grad 1	Thrombozytenwert ≥ 100 × 10 ⁹ /l
Errechnete Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min ^a	Neutrophile ≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
	Hämoglobin ≥ 6,2 mmol/l
Zu Beginn eines jeden Zyklus muss vor der Behandlung mit Teysuno am Tag 1 die CrCl errechnet werden.	

^a Eine Behandlung von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min wird nicht empfohlen, es sei denn, die Vorteile einer Behandlung mit Teysuno überwiegen die Risiken deutlich. Siehe *Dosisänderungen für bestimmte Populationen/Nierenfunktionsstörungen*.

Dosisänderungen für bestimmte Populationen

Nierenfunktionsstörung

- Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCl 51 – 80 ml/min)

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird eine Anpassung der Standarddosis nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

- Mäßige Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 – 50 ml/min)

Die empfohlene Standarddosis bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung beträgt 20 mg/m², zweimal täglich (angegeben als Tegafurgehalt) (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

- Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl unter 30 ml/min)

Obwohl bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bei einer Dosis von einmal täglich 20 mg/m² im Vergleich zu zweimal täglich 30 mg/m² bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2) eine vergleichbare tägliche 5-FU-Exposition zu erwarten wäre, wird die Verabreichung von Teysuno nicht empfohlen, da möglicherweise eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen auf das blutbildende und das lymphatische System besteht, es sei denn, die Vorteile einer Behandlung überwiegen die Risiken deutlich (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Zur Verabreichung von Teysuno an Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz liegen keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 70 Jahre wird eine Anpassung der Standarddosis nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Anpassung der Standarddosis nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ethnizität

Bei Patienten asiatischer Abstammung wird eine Anpassung der Standarddosis nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Teysuno bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. Daher sollte Teysuno bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollten mindestens 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach einer Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe (Tegafur, Gimeracil und Oteracil) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Schwere und unerwartete Nebenwirkungen gegen Fluoropyrimidin-Therapie in der Vorgeschichte.
- Bekannter Mangel an Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD).
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Schwere Knochenmarksuppression (schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie, siehe Abschnitte 4.2, Tabelle 5).
- Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.
- Gleichzeitige Gabe von Teysuno mit anderen Fluoropyrimidinen.
- Behandlung mit DPD-Hemmern innerhalb von 4 Wochen, einschließlich Sorivudin oder chemisch verwandte Analoga wie Brivudin.
- Zu Gegenanzeigen für Cisplatin, siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Cisplatin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zu den Dosis reduzierenden Toxizitäten gehören Diarrhoe und Dehydratation. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel und können durch symptomatische Therapie, Dosisunterbrechungen und Dosisreduzierungen bewältigt werden.

Knochenmarksuppression

Therapiebedingte Knochenmarksuppression (einschließlich Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie und Pancytopenie) wurde von Patienten berichtet, die mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden. Patienten mit niedrigen Leukozytenwerten sollten sorgfältig auf Infektionen und andere mögliche Komplikationen der Neutropenie überwacht und wie medizinisch indiziert (z. B. mit Antibiotika, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor [G-CSF]) behandelt werden. Patienten mit niedrigen Thrombozytenwerten sind einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt und sollten sorgfältig überwacht werden. Die Dosis sollte, wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, geändert werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Verabreichung von Teysuno an Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV), an HBc-Antigen-negative- und HBc-Antikörper-positive Patienten oder an HBs-Antigen-negative- und HBs-Antikörper-positive Patienten kann zu einer Reaktivierung der Hepatitis B führen.

Vor Beginn der Behandlung mit Teysuno müssen die Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Ein Spezialist für Lebererkrankungen mit Erfahrung in der Hepatitis-B-Behandlung sollte zurate gezogen werden, wenn die Therapie bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) eingeleitet wird und wenn während der Behandlung bei einem Patienten das Testergebnis auf HBV-Infektion positiv ausfällt. HBV-Träger, die mit Teysuno behandelt werden sollen, müssen während der Behandlung engmaschig auf Zeichen und

Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden. Außerdem wird eine Nachbeobachtung durch Leberfunktionstests oder Virusmarker empfohlen.

Diarrhoe

Patienten mit Diarrhoe sollten sorgfältig überwacht werden sowie bei Anzeichen von Dehydratation eine Flüssigkeits- und Elektrolytersatztherapie erhalten. Die prophylaktische Behandlung der Diarrhoe sollte nach Indikation erfolgen. Eine Standardtherapie gegen Diarrhoe (z. B. Loperamid) sowie intravenöse Gaben von Flüssigkeit und Elektrolyten sollten frühzeitig bei Auftreten eingeleitet werden. Bei Diarrhoe Grad 2 und höher sollte ein Aussetzen/Ändern der Dosis erfolgen, wenn die Symptome trotz adäquater Behandlung andauern.

Dehydratation

Dehydratation und alle damit verbundenen Störungen des Elektrolythaushalts müssen verhindert bzw. bei Eintritt ausgeglichen werden. Patienten mit Anorexie, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis und gastrointestinaler Obstruktion sollten engmaschig auf Anzeichen einer Dehydratation überwacht werden. Sie muss offensiv mit Rehydratation und weiteren geeigneten Maßnahmen behandelt werden. Bei Auftreten von Grad 2 (oder höher) muss die Behandlung sofort ausgesetzt und die Dehydratation korrigiert werden. Solange die Dehydratation und alle zugrunde liegenden Ursachen nicht korrigiert oder ausreichend unter Kontrolle sind, darf die Therapie nicht wieder aufgenommen werden. Bei einer verschlimmerten Nebenwirkung sollten soweit erforderlich Dosisänderungen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Renale Toxizität

Die Behandlung mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin kann ebenfalls mit einem transienten Abfall der glomerulären Filtrationsrate einhergehen, die in erster Linie durch prärenale Faktoren (z. B. Dehydratation, Störungen im Elektrolythaushalt usw.) verursacht wurde. Bei allen Patienten, die Teysuno in Kombination mit Cisplatin erhielten, wurden Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher berichtet, wie erhöhtes Kreatinin im Blut, verminderte Kreatinin-Clearance, toxische Nephropathie und akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die Nierenwerte (z. B. Serumkreatinin, CrCl) müssen engmaschig überwacht werden, um während der Behandlung frühzeitig Veränderungen in der Nierenfunktion zu erkennen. Falls eine Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate beobachtet wird, sollte die Teysuno- und/oder Cisplatin-Dosis gemäß Tabelle 4 angepasst und entsprechende unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dehydratation und Diarrhoe können das Risiko einer renalen Toxizität für Cisplatin erhöhen. Eine Hyperhydratation (durch forcierte Diurese) gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Cisplatin sollte durchgeführt werden, um das mit der Cisplatin-Therapie assoziierte Risiko der renalen Toxizität zu reduzieren.

Gimeracil erhöht die 5-Fluorouracil (5-FU)-Exposition durch Hemmen der DPD, dem Primärenzym für die Metabolisierung von 5-FU. Gimeracil wird in erster Linie durch die Niere ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz die renale Clearance von Gimeracil vermindert und somit die 5-FU-Exposition erhöht. Mit erhöhter 5-FU-Exposition kann mit einer Erhöhung der therapiebedingten Toxizitäten gerechnet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Schwer beeinträchtigte Nierenfunktion

Die Behandlung mit Teysuno wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aufgrund der möglicherweise höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse auf das blutbildende und das lymphatische System und der Möglichkeit einer unerwartet höheren 5-FU-Exposition als Folge von Schwankungen der Nierenfunktion nicht empfohlen, es sei denn, die Vorteile einer Behandlung überwiegen die Risiken deutlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Okulare Toxizität

Die häufigsten therapiebedingten Augenerkrankungen bei Patienten, die bei Studien in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika (EU/USA) mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden, waren Erkrankungen der Tränenwege (8,8%), einschließlich vermehrtem Tränenfluss, trockene Augen und erworbene Dakryostenose (siehe Abschnitt 4.8).

Die meisten okularen Nebenwirkungen gehen mit Aussetzen des Arzneimittels und der richtigen Behandlung (Eintropfen von Tränenersatzmitteln, antibiotischen Augentropfen, Implantation von Glas- oder Silikonröhrchen in Tränenpunkte oder Tränenkanäle und/oder Tragen von Brille anstatt Kontaktlinsen) zurück oder bessern sich. Es sollte alles unternommen werden, um ein frühzeitiges Erkennen okulärer Nebenwirkungen zu gewährleisten, einschließlich eines frühzeitigen Vorstelligwerdens bei einem Augenarzt in Fall persistierender oder Sehkraft reduzierender Symptome wie Laskrimation oder korneale Symptome.

Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Cisplatin für Augenerkrankungen, die bei der Cisplatin-Therapie beobachtet wurden.

Antikoagulans aus Kumarinderivat

Bei Patienten, die eine Antikoagulationstherapie mit oralen Kumarinderivaten erhalten, muss die gerinnungshemmende Reaktion (International Normalized Ratio für Prothrombinzeit [INR] oder Prothrombinzeit [PT]) engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Verwendung eines Kumarinderivats zur Antikoagulation wurde bei klinischen Studien mit Patienten, die eine Teysuno-Therapie erhielten, mit einem erhöhten INR sowie gastrointestinalen Blutungen, Blutungsneigung, Hämaturie und Anämie in Verbindung gebracht.

DPD-Induktoren

Falls gleichzeitig mit Teysuno ein DPD-Induktor gegeben wird, kann es sein, dass die Exposition von 5-FU nicht die Wirksam-

keitsstufe erreicht. Da allerdings derzeit keine DPD-Induktoren bekannt sind, kann die Wechselwirkung zwischen DPD-Induktor und Teysuno nicht evaluiert werden.

Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Teysuno wurde bei Magenkrebspatienten mit MSI nicht untersucht. Die Verbindung zwischen 5-FU-Sensibilität und MSI bei Patienten mit Magenkrebs ist unklar und die Verbindung zwischen Teysuno und MSI bei Magenkrebs nicht bekannt.

Glucose-Galactose-Intoleranz/-Malabsorption

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Andere orale Fluoropyrimidine

Es liegen keine klinischen Studien vor, die Teysuno mit anderen oralen 5-FU-Verbindungen vergleichen. Daher kann Teysuno nicht als Ersatz für andere orale 5-FU-Produkte verwendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen bei Erwachsenen oder Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Andere Fluoropyrimidine

Gleichzeitige Gabe anderer Fluoropyrimidine wie Capecitabin, 5-FU, Tegafur oder Flucytosin kann zu additiven Toxizitäten führen und ist kontraindiziert. Zwischen der Gabe von Teysuno und anderen Fluoropyrimidinen wird eine Auswaschperiode von mindestens 7 Tagen empfohlen. Die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) anderer Fluoropyrimidin-Arzneimittel beschriebene Auswaschperiode muss eingehalten werden, wenn anschließend Teysuno gegeben werden soll.

Sorivudin und Brivudin

Sorivudin oder seine chemisch verwandte Analoga wie z. B. Brivudin hemmen DPD irreversibel, was zu einem signifikanten Anstieg der 5-FU-Exposition führt. Dieses kann zu klinisch signifikanten Fluoropyrimidinbedingten Toxizitäten mit potenziell tödlichem Ausgang führen. Teysuno darf nicht zusammen mit Sorivudin oder Brivudin bzw. innerhalb von 4 Wochen der letzten Dosis dieser Arzneimittel angewendet werden.

CYP2A6-Hemmer

Da CYP2A6 das Enzym ist, das hauptsächlich für die Konversion von Tegafur in 5-FU verantwortlich ist, sollte die gleichzeitige Gabe eines bekannten CYP2A6-Hemmers vermieden werden, da das die Wirksamkeit von Teysuno herabsetzen kann (siehe Abschnitt 5.2).

Folinat/Folsäure

Zur gleichzeitigen Anwendung von Folsäure und Teysuno in Kombination mit Cisplatin liegen keine hinreichenden Daten vor. Allerdings bilden Metaboliten von Folinat/Folsäure eine Tertiärstruktur mit Thymidylatsynthase und Fluorodeoxyridin-Monophosphat (FdUMP), wodurch möglicherweise

die Zytotoxizität von 5-FU verstärkt werden kann. Vorsicht ist geboten, da Folsäure bekanntermaßen die Aktivität von 5-FU verstärkt.

Nitroimidazole, einschließlich Nitroimidazol und Misonidazol

Zur gleichzeitigen Anwendung von Nitroimidazolen mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin liegen keine hinreichenden Daten vor. Allerdings können Nitroimidazole die Eliminierung des 5-FU reduzieren und somit seinen Plasmaspiegel erhöhen. Vorsicht ist geboten, da eine gleichzeitige Gabe die Toxizität von Teysuno verstärken kann.

Methotrexat

Zur gleichzeitigen Anwendung von Methotrexat mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin liegen keine hinreichenden Daten vor. Allerdings hemmt Methotrexat in seiner polyglutamierten Form die Thymidylatsynthase und Dihydrofolatreduktase, wodurch möglicherweise die Zytotoxizität von 5-FU verstärkt werden kann. Vorsicht ist geboten, da eine gleichzeitige Gabe die Toxizität von Teysuno verstärken kann.

Clozapin

Zur gleichzeitigen Anwendung von Clozapin mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin liegen keine hinreichenden Daten vor. Allerdings ist aufgrund der möglichen additiven pharmakodynamischen Wirkungen (Myelotoxizität) Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Gabe das Risiko und die Schwere der hämatologischen Toxizität von Teysuno erhöhen kann.

Cimetidin

Zur gleichzeitigen Anwendung von Cimetidin mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin liegen keine hinreichenden Daten vor. Allerdings kann eine gleichzeitige Gabe die Elimination verringern und somit den Plasmaspiegel von 5-FU erhöhen. Vorsicht ist geboten, da eine gleichzeitige Gabe die Toxizität von Teysuno verstärken kann.

Antikoagulans aus Kumarinderivat

Die Aktivität eines Kumarinderivats zur Antikoagulationstherapie wurde durch Teysuno verstärkt. Vorsicht ist geboten, da eine gleichzeitige Gabe von Teysuno und einer Kumin-Antikoagulationstherapie die Blutungsneigung erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Phenytoin

Fluoropyrimidine können, wenn gleichzeitig mit Phenytoin gegeben, die Plasmakonzentration des Phenytoins erhöhen und eine Phenytoin-Toxizität verursachen. Häufige Überwachung der Blut- bzw. Plasmawerte von Phenytoin ist anzuraten, wenn Teysuno und Phenytoin gleichzeitig gegeben werden. Falls indiziert, sollte die Phenytoin-Dosis gemäß Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) angepasst werden. Bei Ausbilden einer Phenytoin-Toxizität sind geeigneten Maßnahmen zu ergreifen.

Andere

Allopurinol kann auf Basis nicht klinischer Daten die Anti-Tumor-Aktivität aufgrund der Suppression der Phosphorylierung von 5-FU

vermindern. Daher sollte eine gleichzeitige Gabe mit Teysuno vermieden werden.

Nahrungsmittel

Die Einnahme von Teysuno mit einer Mahlzeit reduziert die Exposition gegen Oteracil und Gimeracil, wobei die Wirkung für Oteracil ausgeprägter ist (siehe Abschnitt 5.2). Es sollte mindestens 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach einer Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollte dringend geraten werden, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht schwanger zu werden.

Sowohl weibliche als auch männliche Patienten müssen während der Einnahme sowie bis zu 6 Monate nach Ende der Behandlung mit Teysuno empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen.

Schwangerschaft

Bei einer Schwangerschaft ist Teysuno kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden einige Fälle fetaler Anomalien gemeldet. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität. Wie auch andere Fluoropyrimidine verursacht die Gabe von Teysuno bei Tieren Embryoletalität und Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Falls die Patientin während der Einnahme von Teysuno schwanger wird, muss die Behandlung abgebrochen und das potenzielle Risiko für den Fötus erklärt werden. Es sollte eine genetische Beratung in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Während der Stillzeit ist Teysuno kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Teysuno oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierstudien haben eine Exkretion von Teysuno oder seiner Metaboliten in die Milch gezeigt (genaue Angaben siehe Abschnitt 5.3).

Es kann ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Teysuno darf nicht gestillt werden.

Fertilität

Zur Wirkung von Teysuno in Kombination mit Cisplatin auf die menschliche Fertilität liegen keine hinreichenden Daten vor. Nicht klinische Studien zeigten, dass Teysuno die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten anscheinend nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

Siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Cisplatin für die Wirkung von Cisplatin auf Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Teysuno hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da häufige Neben-

wirkungen von Teysuno in Kombination mit Cisplatin Müdigkeit, Schwindel, verschwommenes Sehen und Übelkeit sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Teysuno in Kombination mit Cisplatin basiert hauptsächlich auf Daten aus einer klinischen Studie mit 593 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs, die mit diesem Dosierungsschema behandelt wurden. Darüber hinaus liegen Erfahrungen aus Beobachtungsstudien mit 866.000 asiatischen (hauptsächlich japanischen) Patienten vor.

Bei den 593 Patienten, die mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin therapiert wurden, waren die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad 3 oder höher mit Häufigkeiten von mindestens 10%) Neutropenie, Anämie und Müdigkeit.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Es werden die folgenden Überschriften verwendet, um die Nebenwirkungen nach Häufigkeit einzuordnen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sehr häufig, häufig, gelegentlich, selten und sehr selten stammen von 593 Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden. Die Häufigkeiten klinisch relevanter seltener und sehr seltener Nebenwirkungen sind Schätzungen aus Beobachtungsstudien mit 866.000 Patienten in Asien (hauptsächlich Japaner), die mit einer auf Teysuno basierender Therapie behandelt wurden. Jeder Begriff wird nur in seiner häufigsten Kategorie aufgeführt und innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 6

Andere klinische Studien mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin

Wenngleich in Japan durchgeführte Studien mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin Dosen und Dosierungsschemas gebrauchten, die von dem hier aufgeführten abwichen, waren die Sicherheitsprofile dieser Studien vergleichbar, wobei hämatologische und gastrointestinale Toxizitäten, Müdigkeit und Anorexie am häufigsten waren.

Erfahrungen aus Beobachtungsstudien bei Patienten mit Magenkrebs

Das Sicherheitsprofil von Teysuno in einer Anwendungsbeobachtungsstudie zur Sicherheit mit 4.177 Patienten in Japan, die bei fortgeschrittenem Magenkrebs mit Teysuno behandelt wurden, war im Allgemeinen vergleichbar mit dem, was mit diesem Dosierungsschema und bei den japanischen Zulassungsstudien zu sehen war (d.h. Haupttoxizitäten waren Leukopenie, Anorexie und Übelkeit/Erbrechen).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Okulare Toxizität

Begriffe für therapiebedingte okulare Toxizitäten wurden wie folgt zusammengefasst. Die einzige Nebenwirkung Grad 3 oder höher war verminderte Sehschärfe.

- Sehstörung umfasst die Nebenwirkungen verschwommenes Sehen, Diplopie, Photopsie, verminderte Sehschärfe und Blindheit.
- Erkrankung der Tränenwege beinhaltet Nebenwirkungen wie erhöhter Tränenfluss, trockenes Auge und erworbene Dakryostenose.
- Erkrankungen des Auges umfassen die Nebenwirkungen Augenpruritus, okulare Hyperämie, Augenreizung, Augenfunktionsstörung und Fremdkörpergefühl in den Augen.

Neuropathie

Zentrale und periphere Neuropathie wurden bei Patienten berichtet, die mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden. Der Begriff periphere Neuropathie umfasst folgende gemeldete Nebenwirkungen: periphere sensorische Neuropathie, Parästhesie, Hypästhesie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, Neurotoxizität und Dysästhesie.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

Der Vergleich der Sicherheit zwischen 71 Patienten ≥ 70 Jahren (ältere Patienten) und 450 Patienten < 70 Jahren, die mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin in der FLAGS-Studie behandelt wurden, zeigte, dass die Inzidenz aller Nebenwirkungen Grad 3 oder höher (62% vs. 52%), alle schwerwiegenden Nebenwirkungen (30% vs. 19%) und der Anteil von vorzeitigem Studienabbruch aufgrund der Nebenwirkungen von Teysuno und Cisplatin (21% vs. 12%) bei Patienten ≥ 70 Jahren anscheinend höher ist. Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass eine 5-FU-Exposition ebenfalls dazu neigt, mit dem Alter anzusteigen, doch war das Ausmaß des Anstiegs innerhalb des Bereichs der individuellen Variabilität. Diese altersbedingten Änderungen bezogen sich auf an der Kreatinin-Clearance gemessenen Veränderungen der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2).

Geschlecht

In der FLAGS-Studie gab es zwischen Männern (N = 382) und Frauen (N = 139) keine klinisch relevanten Unterschiede in der Sicherheit.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.2)

Ein Vergleich von 218 Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen zu Studienbeginn (CrCl 51–80 ml/min) mit 297 Patienten mit normaler Nierenfunktion zu Studienbeginn (CrCl > 80 ml/min), die in der FLAGS-Studie mit Teysuno in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden, lässt darauf schließen, dass es keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Sicherheit zwischen Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung und Patienten mit normaler Nierenfunktion gibt.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln
Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln

NORDIC
PHARMA

Tabelle 7: In den Häufigkeitsgruppierungen sind die Nebenwirkungen nach abfallender Schwere aufgeführt.

Systemorganklasse ^a	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten/Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Neutropenische Sepsis, septischer Schock, Sepsis, Infektion, Pneumonie, Bakteriämie, Atemwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, akute Pyelonephritis, Harnwegsinfekt, Pharyngitis, Nasopharyngitis, Rhinitis, Zahninfektion, Candidiasis, Lippenherpes, Paronychie, Furunkel	Hepatitis-B-Reaktivierung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Tumorblutung, Krebschmerzen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie	Febrile Neutropenie, Lymphopenie	Panzytopenie, verlängerte Prothrombinzeit, erhöhter International Normalised Ratio, Hypoprothrombinämie, verkürzte Prothrombinzeit, Granulozytose, Leukozytose, Eosinophilie, Lymphozytose, verminderter bzw. erhöhter Monozytenwert, Thrombozythämie	Disseminierte intravasale Koagulopathie (Verbrauchskoagulopathie)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Nebennierenblutung	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Dehydratation, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hypoalbuminämie, Hyperkaliämie	Hyperglykämie, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Laktatdehydrogenase, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Gicht, Hypoproteinämie, Hyperglobulinämie, Hyperlipidämie, verminderte orale Aufnahme	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, Persönlichkeitsstörungen, Halluzinationen, Depression, Angstzustände, verminderte Libido, sexuelle Hemmung	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie	Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie	Schlaganfall, Kleinhirnininfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung, Konvulsion, ischämischer Schlaganfall, Synkope, Hemiparese, Aphasie, Ataxie, metabolische Enzephalopathie, Bewusstseinsverlust, akustische Neuritis, Gedächtnisstörung, Gleichgewichtsstörungen, Somnolenz, Tremor, Ageusie, Parosmie, Brennen, Formikation (Ameisenlaufen)	Leukoenzephalopathie, Anosmie
Augenerkrankungen		Sehstörungen, Erkrankungen der Tränenwege, Konjunktivitis, Augenerkrankung, Hornhauterkrankungen ^b	Augenallergie, Augenlidptosis, Erythem des Augenlids	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörschäden, Taubheit	Schwindelgefühl, verstopfter Gehörgang, Ohrbeschwerden	
Herzerkrankungen			Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt, Perikarderguss, Vorhofflimmern, Angina pectoris, Herzflimmern, Tachykardie, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, tiefe Venenthrombose, Hypertonie	Thrombose der A. iliaca, hypovolämischer Schock, arterielle Extremitätenthrombose, Thrombose, Hautrötung (Flushing), Beckenvenenthrombose, Thrombophlebitis, Phlebitis, oberflächliche Phlebitis, orthostatische Hypotonie, Hämatom, Hyperämie, Hitzewallung	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse ^a	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten/Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Epistaxis, Schluckauf, Husten	Lungenembolie, Blutung der Atemwege, Dyspnoe bei Belastung, pharyngolaryngeale Schmerzen, Rhinorrhoe, pharyngeales Erythem, allergische Rhinitis, Dysphonie, Husten mit Auswurf, verstopfte Nase	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Konstipation	Gastrointestinale Blutung, Stomatitis, gastrointestinale Entzündung, Flatulenz, Bauchschmerzen, Dysphagie, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, trockener Mund	Gastrointestinale Perforation, Ösophagitis, gastrointestinale Infektion, Ileus, gastrointestinale Obstruktion, Aszites, Lippenödem, Ösophagusspasmus, Magengeschwür, gastroösophageale Refluxkrankheit, Refluxgastritis, retroperitoneale Fibrose, Magen-Darm-Störung, Analblutung, Hämorrhoiden, erhöhter Speichelfluss, Würgen, Funktionsstörung der Speicheldrüsen, Cheilitis, Ärophagie, Eruktion, Glossodynie, Schmerzen im Mundraum, brüchige Zähne	Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase	Akutes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythrodysästhesie-Syndrom der Handflächen und Fußsohlen, Ausschlag, Hyperpigmentation der Haut, trockene Haut, Pruritus, Alopezie	Exfoliativer Ausschlag, Hautabschälung, nekrolytisches migrierendes Erythem, Blutblase, allergische Dermatitis, Hautreaktion, akneähnliche Dermatitis, Erythem, verstärkte Hämatoneigung, Purpura, Hyperhidrosis, Nachtschweiß, Nagelatrophie, Pigmentationsstörung, Hautverfärbung, Hypertrichose	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Erkrankung der Nägel
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen des Bewegungsapparats	Muskelkrämpfe, Arthralgie, Beschwerden in den Gliedmaßen, Rücken-, Nacken-, Knochenschmerzen, Schwellung der Gelenke, Muskelverspannung, Gliederschmerzen, Muskelschwäche	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte im Blut, verminderte glomeruläre Filtrationsrate, Harnstoff im Blut erhöht	Toxische Nephropathie, Oligurie, Hämaturie, Nierenfunktionsstörung, Pollakiurie, Kreatin im Blut erhöht, vermindertes Kreatinin im Blut	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion, Brustspannen, Schmerzen in den Brustwarzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Asthenie	Gewichtsverlust, Pyrexie, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, Schüttelfrost	Multiples Organversagen, verminderte Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Ödem, Brustschmerzen, Brustbeschwerden, generalisiertes Ödem, Gesichtsödem, lokale Schwellung, regionales Ödem, Gewichtszunahme, vorzeitiges Sättigungsgefühl, Frösteln, Reaktion an der Injektionsstelle, Unwohlsein	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Kontusion, Medikationsfehler	

^a Nebenwirkungen in der System-Organ-Klasse (*System Organ Classification, SOC*) der Studie wurden den klinisch zugehörigen SOC in Bezug auf ihr Zielorgan neu zugeordnet.

Verschiedene bevorzugte Begriffe des MedDRA, die als klinisch ähnlich angesehen wurden, wurden zu einem einzigen Begriff zusammengefasst.

^b einschließlich Hornhautepitheldefekt, Hornhauterosion, Hornhautläsion, Hornhauttrübung, Hornhautperforation, Keratitis, Keratitis punctata, Keratitis ulcerosa, Stammzellinsuffizienz des Limbus, Verringerung der Sehschärfe, Sehstörung, Sehtörung.

In einer Studie mit Patienten mit Nierenfunktionsstörungen waren die häufigsten Nebenwirkungen über alle Zyklen in allen Kohorten: Durchfall (57,6%), Übelkeit (42,4%), Erbrechen (36,4%), Müdigkeit (33,3%) und Anämie (24,2%). In dieser Studie wurden 7 Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung mit zweimal täglich 20 mg/m² Teysuno behandelt, und 7 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörungen erhielten einmal täglich Teysuno 20 mg/m². Bei Patienten mit mäßiger oder starker Einschränkung der Nierenfunktion wurden in Zyklus 1 keine die Dosis limitierenden Toxizitäten beobachtet. Bei Patienten mit mäßiger und stark eingeschränkter Nierenfunktion betrug die Inzidenz der Nebenwirkungen auf blutbildende- und lymphatische System über alle Zyklen 28,6% bzw. 44,4%. In der Kohorte mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde die Dosis aufgrund einer Nebenwirkung (Diarrhoe Grad 2) in Zyklus 11 bei einem Patienten zu Beginn von Zyklus 12 auf einmal täglich 13,2 mg/m² reduziert.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien mit Teysuno alleine oder in Kombination mit Cisplatin durchgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit
im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: +43(0)5055536207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die höchste eingenommene Einzeldosis Teysuno war 1400 mg. Bei diesem Patient kam es zu einer Leukopenie (Grad 3). Berichtete Manifestationen akuter Überdosierung beinhalteten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Mucositis, Magen-Darm-Reizung, Blutung, Knochenmarksdepression und Ateminsuffizienz. Die medizinische Versorgung einer Überdosierung sollte die üblichen therapeutischen und unterstützenden medizinischen Interventionen umfassen, die auf eine Korrektur der vorliegenden klinischen Erscheinungsbilder und der Prävention ihrer möglichen Komplikationen abzielen.

Im Fall einer Überdosierung sind keine Gegenmittel bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, ATC-Code: L01BC53.

Wirkmechanismus

Teysuno ist ein orales Fluoropyrimidin-Arzneimittel gegen Krebs. Es handelt sich um ein Kombinationspräparat mit festgelegter Dosis aus drei Wirkstoffen: Tegafur, das nach Absorption in den Antikrebswirkstoff 5-FU umgewandelt wird, Gimeracil, ein Dihydropyrimidindehydrogenase-(DPD)-Hemmer, um den Abbau von 5-FU durch den Körper zu verhindern, und Oteracil, ein Orotatphosphoribosyltransferase-(OPRT)-Hemmer, der die Aktivität von 5-FU in der normalen Magen-Darm-Mukosa herabsetzt. Die Kombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil wurde als Optimum auf ein Molverhältnis von 1:0,4:1 eingestellt, um die 5-FU-Exposition aufrechtzuerhalten und somit, bei gleichzeitiger Reduzierung der mit 5-FU allein verbundenen Toxizität, die Anti-Tumor-Aktivität zu erhalten.

Tegafur ist ein 5-FU-Prodrug mit guter oraler Bioverfügbarkeit. Nach oraler Gabe wird Tegafur schrittweise, hauptsächlich durch die CYP2A6-Enzymaktivität in der Leber, in 5-FU in vivo umgewandelt. 5-FU wird durch das Leberenzym DPD metabolisiert. 5-FU wird intrazellulär durch Phosphorylierung in seinen aktiven Metaboliten 5-Fluoro-deoxyuridin-Monophosphat (FdUMP) aktiviert. FdUMP und reduziertes Folat werden an die Thymidylatsynthase gebunden, was zur Bildung eines Tertiärkomplexes führt, der die DNA-Synthese hemmt. Zusätzlich wird 5-Fluorouridin-Triphosphat (FUTP) in die RNA integriert, was zu einer Störung der RNA-Funktionen führt.

Gimeracil hemmt die Metabolisierung von 5-FU durch reversible und selektive Hemmung der DPD, dem Hauptstoffwechsellenzym für 5-FU, sodass mit Gabe einer niedrigeren Dosis Tegafur eine höhere 5-FU-Plasmakonzentration erreicht wird.

In Tierstudien wurde nach oraler Gabe Oteracil in hohen Konzentrationen im normalen Gewebe des Magen-Darm-Trakts verteilt, während deutlich niedrigere Konzentrationen in Blut und Tumorgewebe gefunden wurden.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Dosisfindungsstudie zum Vergleich der Verträglichkeit von 5-FU in Teysuno und Tegafur + Gimeracil (ohne Oteracil) konnte die Dosierung 25 mg/m² in Abwesenheit von Oteracil aufgrund Dosis-limitierender Toxizitäten (Grad 3 Diarrhoe bei 2 Patienten und Herzstillstand bei 1 Patienten) im Tegafur + Gimeracil-Arm nicht erreicht werden. Das pharmakokinetische Profil von 5-FU war bei Anwesenheit und Abwesenheit von Oteracil ähnlich.

Die Werte der mittleren maximalen 5-FU-Plasmakonzentration (C_{max}) und Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC) waren nach Teysuno-Gabe ungefähr 3-mal höher als nach der Gabe von Tegafur alleine, trotz einer 16-fach niedrigeren Teysuno-Dosis (50 mg Tegafur) verglichen mit Tegafur alleine (800 mg), was der Hemmung von DPD durch Gimeracil zugeschrieben wird. Maximale Plasmakonzentration von

Uracil wurde nach 4 Stunden beobachtet und erreichte innerhalb von ca. 48 Stunden nach Gabe wieder Ausgangswerte, was auf die Reversibilität der DPD-Hemmung durch Gimeracil hinweist.

Eine Studie zur Wirkung von Teysuno zur Repolarisierung des Herzens, die bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung durchgeführt wurde, entsprach der Definition für eine negative Studie gemäß den Richtlinien der International Conference on Harmonisation (ICH). Es konnte keine feste Beziehung zwischen den absoluten QTcF-Intervallen oder Änderung von den Ausgangswerten und der maximalen Plasmakonzentration der Teysuno-Komponenten festgestellt werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Phase-I-Studie wurde das derzeitige Dosierungsschema durch Evaluieren von Kohorten mit Teysuno und Cisplatin 30 mg/m² und 60 mg/m² (Dosis-limitierende Toxizitäten [DLT] waren Müdigkeit sowie Diarrhoe und Dehydratation), 25 mg/m² und 60 mg/m² und 25 mg/m² und 75 mg/m² festgelegt. Trotz Fehlens von DLT in der letzten Kohorte wurde die Dosis Cisplatin nicht über 75 mg/m² angehoben.

In der Phase-III-Studie (FLAGS) gab es während des 1. Zyklus keine offensichtliche Beziehung zwischen 5-FU AUC (Teysuno-Cisplatin-Arm) und 5-FU-Konzentration (5-FU-Cisplatin-Arm) und den Wirksamkeitsergebnissen für Gesamtüberleben (OS, overall survival) bzw. progressionsfreies Überleben (PFS, progression-free survival).

Es wurde eine Phase-I-Studie durchgeführt, um die PK der Teysuno-Komponenten und ihrer Metaboliten bei Krebspatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit normaler Nierenfunktion zu vergleichen. In dieser Studie wurde die Antitumor-Aktivität als beste Tumor-Gesamtresponse gemessen. Die Mehrheit (70,4%) der Patienten erzielte als beste Response eine stabile Erkrankung (basierend auf der Prüfungsarzt-Einschätzung nach RECIST-Kriterien) und bei 29,6% der Patienten war eine Krankheitsprogression die beste Gesamt-Response. Im ersten Behandlungszyklus wurden keine Dosis-limitierenden Toxizitäten beobachtet.

Fortgeschrittener Magenkrebs

Daten aus einer multizentrischen, multinationalen (ausgenommen Asien), randomisierten, kontrollierten, Open-Label Phase-III-Studie (FLAGS) unterstützen die Verwendung von Teysuno in Kombination mit Cisplatin für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs. In dieser Studie wurden 521 Patienten randomisiert, um mit Teysuno (25 mg/m² oral, zweimal täglich über 21 Tage gefolgt von einer 7-tägigen Pause) und Cisplatin (75 mg/m² einmal alle 4 Wochen intravenös infundiert) behandelt zu werden, sowie 508 Patienten, die mit 5-FU (1000 mg/m²/24 Stunden als Dauerinfusion von Tag 1 bis 5 alle 4 Wochen) und Cisplatin (100 mg/m² als intravenöse Infusion am Tag 1 alle 4 Wochen) behandelt wurden. Die Patientenmerkmale sind in Tabelle 8 auf Seite 9 wiedergegeben.

Für den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens war Teysuno in Kombination mit Cisplatin gegenüber 5-FU in Kombination mit Cisplatin nicht unterlegen (siehe Tabelle 9). Zum Zeitpunkt der Primäranalyse betrug das mediane Follow-up für Gesamtüberleben in der Gesamtgruppe 18,3 Monate.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Teysuno eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Adenokarzinom des Magens gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) der Einzel- und Mehrfachdosis von Teysuno in Kombination mit Cisplatin wurde in drei Studien evaluiert. In achtzehn zusätzlichen PK-Studien wurde das relevante Therapieschema als Monotherapie durchgeführt. Alle Studien wurden mit Krebspatienten durchgeführt.

Resorption

Nach Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Teysuno (angegeben als Tegafurgehalt) an Menschen (ca. 30 mg/m² auf Basis einer

Körperoberfläche von 1,56 bis 2,10 m² für einen typischen Patienten, N = 14) war der Median T_{max} für die Teysuno-Komponenten Tegafur, Gimeracil und Oteracil 0,5, 1,0 bzw. 2,0 Stunden. Die mittlere ± Standardabweichung (SD) AUC_{0-inf} und C_{max} betrug 14595 ± 4340 ng.hr/ml und 1762 ± 279 ng/ml für Tegafur, 1884 ± 640 ng.hr/ml und 452 ± 102 ng/ml für Gimeracil, 556 ± 281 ng.hr/ml und 112 ± 52 ng/ml für Oteracil. Der Median T_{max} für 5-FU betrug 2,0 Stunden und der mittlere AUC_{0-inf} und C_{max} waren 842 ± 252 ng.hr/ml bzw. 174 ± 58 ng/ml. Konzentrationen von Tegafur, Gimeracil, Oteracil und 5-FU waren bis 10 Stunden nach Gabe messbar. Nach Gabe von 30 mg/m² wurden für Tegafur, Gimeracil und Oteracil spätestens am Tag 8 Steady-State-Bedingungen erreicht.

Nach Gabe von Mehrfachdosen (30 mg/m², angegeben als Tegafurgehalt, zweimal täglich für 14 Tage, N = 10) betrug der Median T_{max} von Tegafur, Gimeracil und Oteracil 0,8, 1,0 bzw. 2,0 Stunden und die zugehörige mittlere ± SD AUC_(0-12h) und C_{max} 19967 ± 6027 ng.hr/ml und 2970 ± 852 ng/ml für Tegafur, 1483 ± 527 ng.hr/ml und 305 ± 116 ng/ml für Gimeracil und 692 ± 529 ng.hr/ml und 122 ± 82 ng/ml für Oteracil. Der Median T_{max} für 5-FU be-

trug 2,0 Stunden und der mittlere AUC_(0-12h) und C_{max} waren 870 ± 405 ng.hr/ml bzw. 165 ± 62 ng/ml.

Die Gabe von Teysuno mit einer Mahlzeit führte zu einer verringerten AUC_{0-inf} für Oteracil von ungefähr 71 % und für Gimeracil von ungefähr 25 % im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen. Die gleichzeitige Gabe eines Protonenpumpenhemmers (PPI) reduzierte die Wirkung von Nahrungsmitteln auf das pharmakokinetische Profil von Oteracil, doch nicht in ausreichendem Maße, um den Nahrungsmittelleffekt vollständig zu negieren. Für 5-FU verringerte sich die AUC_{0-inf} bei gesättigten gegenüber nüchternen Bedingungen um 15 %, die Tegafur-Exposition wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert (was die Abwesenheit eines Nahrungsmittelleffekts zeigt).

Die mittlere AUC_{0-inf} und C_{max} für 5-FU war ungefähr 3-mal größer nach Gabe von Teysuno (50 mg angegeben als Tegafurgehalt) als nach Gabe von Tegafur alleine (800 mg), wohingegen die Werte für AUC_{0-inf} und C_{max} für den 5-FU-Metaboliten α-Fluoro-β-Alanin (FBAL) nach Gabe von Teysuno ungefähr 15- bis 22-mal niedriger war als nach Tegafur.

Die Oteracil-Komponente von Teysuno beeinträchtigte die pharmakokinetischen Profile von 5-FU, Tegafur, Gimeracil, FBAL oder Uracil nicht. Die Gimeracil-Komponente beeinträchtigte das pharmakokinetische Profil von Tegafur nicht.

Verteilung

Oteracil, Gimeracil, 5-FU und Tegafur waren zu 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % bzw. 52,3 % proteingebunden. Die Proteinbindung im menschlichen Serum war über einen Bereich von 0,1 bis 1,0 µg/ml für Oteracil, Gimeracil und 5-FU sowie 1,2 bis 11,8 µg/ml für Tegafur konzentrationsunabhängig.

Es liegen keine klinischen Daten über die Verteilung von radioaktiv markierten Komponenten von Teysuno vor. Wenngleich für Teysuno beim Menschen keine intravenösen Daten verfügbar sind, konnte das Verteilungsvolumen aus dem scheinbaren Verteilungsvolumen und den Daten der Urinausscheidung als 16 l/m², 17 l/m² bzw. 23 l/m² für Tegafur, Gimeracil bzw. Oteracil grob geschätzt werden.

Biotransformation

Der Hauptreaktionsweg für Tegafur ist über die Umwandlung in 5-FU über CYP2A6 in der Leber, wohingegen Gimeracil im menschlichen Leberhomogenat (S9-Fraktion) mit dem Lithiumsalz des 3'-Phosphoadenosin-5'-Phosphosulfat (PAPS, ein Cofaktor für Sulfotransferase) oder Nicotinamid-Adenine-Dinucleotid-Phosphat (NADPH) stabil war. Auf Basis der Ergebnisse der *In-vitro*-Studien wird ein Teil von Oteracil nicht-enzymatisch durch den Magensaft zu 5-Azauracil (5-AZU) abgebaut und dann im Darm zu Cyanursäure (CA) umgewandelt. 5-AZU und CA hemmen die OPRT-Enzymaktivität nicht. Wegen seiner niedrigen Permeabilität wird nur ein kleiner Teil von Oteracil in der Leber metabolisiert.

Tabelle 8: Demografie und Baseline-Merkmale der Patienten der FLAGS-Studie

	Teysuno + Cisplatin 75 mg/m² (N = 521)	5-FU + Cisplatin 100 mg/m² (N = 508)
Geschlecht, n (%)		
Männer	382 (73)	347 (68)
Frauen	139 (27)	161 (32)
Alter, Jahre		
Median (Bereich)	59 (18–83)	60 (20–85)
≥ 65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Ethn. Zugehörigkeit, n (%)		
Weiße	447 (86)	438 (86)
Schwarze oder Schwarzamerikaner	5 (1.0)	7 (1.4)
Asiaten	4 (0.8)	4 (0.8)
Amerikanische Indianer bzw. Ureinwohner Alaskas	4 (0.8)	6 (1.2)
Andere	61 (12)	53 (10)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokalisation der Primärläsion, n (%)		
Magen	438 (84)	417 (82)
Gastroösophagealer Übergang	82 (16)	88 (17)
Beide	1 (0.2)	3 (0.6)
Metastasierung, n (%)		
≥ 2 Fernmetastasen	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Tabelle 9: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in der FLAGS

Endpunkt Population	Teysuno + Cisplatin		5-FU + Cisplatin		Hazard Ratio [95 % CI]
	N	Median [95 % CI], Monate	N	Median [95 % CI], Monate	
Gesamtüberleben					
Intent-to-treat	527	8.5 [7.9, 9.3]	526	7.9 [7.2, 8.5]	0.94 [0.82, 1.07]
Gesamtgruppe	521	8.6 [7.9, 9.5]	508	7.9 [7.2, 8.5]	0.92 [0.80, 1.05]
Progressionsfreies Überleben					
Gesamtgruppe	521	4.8 [4.0, 5.5]	508	5.5 [4.4, 5.8]	0.99 [0.86, 1.14]

KI = Konfidenzintervall: Gesamtgruppe = alle randomisierten, behandelten Patienten, die wie zugeteilt ausgewertet wurden (Population der Primäranalyse)

In vitro-Evaluierung mit humanen Lebermikrosomen wiesen darauf hin, dass weder Tegafur, Gimeracil noch Oteracil relevante Hemmeffekte auf die Enzymaktivitäten der getesteten Isoformen von Cytochrom P450 zeigten (d. h. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4).

In vitro-Evaluierung mit Primärkulturen humaner Hepatozyten wiesen darauf hin, dass Tegafur (0,7–70 μM), Gimeracil (0,2–25 μM) und Oteracil (0,04–4 μM) nur geringe oder keine induktiven Effekte auf die metabolische Aktivität von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4/5 hatten.

Unter Verwendung von Plasmakonzentrationen von Uracil zur Messung der DPD-Aktivität in klinischen Studien wurden keine ausgeprägten Veränderungen in den Uracil-Plasmakonzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Tegafur beobachtet, wohingegen die Uracil-Plasmakonzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Teysuno deutlich anstiegen (was die DPD-Hemmung des Gimeracil widerspiegelt). Nach Gabe von Einzel- (50 mg) und Mehrfachdosen (30 mg/m² zweimal täglich) von Teysuno an Menschen wurden als Wiedergabe der DPD-Hemmung ungefähr 4 Stunden nach Gabe maximale Uracilkonzentrationen beobachtet. Ähnliche Hemmung wurde nach Einzel- und Mehrfachdosierungen festgestellt. Die Plasmakonzentrationen von Uracil kehrten ungefähr 48 Stunden nach Dosierung zu den Ausgangswerten zurück, was auf die Reversibilität der DPD-Hemmung durch Gimeracil hinweist.

Elimination

Beim Menschen war die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) von 5-FU nach Gabe von Teysuno (enthält Tegafur, ein 5-FU-Prodrug) länger (ungefähr 1,6–1,9 Stunden) als die zuvor nach intravenöser Gabe von 5-FU (10–20 Minuten) angegebene. Nach einer Einzeldosis Teysuno befanden sich die $T_{1/2}$ -Werte im Bereich von 6,7 bis 11,3 Stunden für Tegafur, für Gimeracil bei 3,1 bis 4,1 Stunden sowie 1,8 bis 9,5 Stunden für Oteracil.

Nach einer Einzeldosis Teysuno wurden ungefähr 3,8 bis 4,2 % des gegebenen Tegafurs, 65 bis 72 % des gegebenen Gimeracils und 3,5 bis 3,9 % des gegebenen Oteracils unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Unter den Metaboliten wurden 9,5 bis 9,7 % des gegebenen Tegafurs im Urin als 5-FU und ungefähr 70 bis 77 % als FBAL ausgeschieden, was ca. 83 bis 91 % der gegebenen Teysuno-Dosis ausmacht (Tegafur gesamt + 5-FU + FBAL). Gimeracil hatte im Vergleich zur Clearance nach Gabe von Tegafur alleine nach Gabe von Teysuno keine Auswirkung auf die renale Elimination von Tegafur, FBAL und 5-FU.

Linearität/Nichtlinearität

In einer japanischen Phase-I-Studie mit 5 Dosisgruppen mit Dosen von 25 bis 200 mg/Körperoberfläche gab es einen dosisproportionalen Anstieg in der Exposition für Tegafur, Gimeracil und Oteracil. Allerdings war der Anstieg der 5-FU-Exposition tendenziell größer als proportional zum Anstieg in der Tegafur-Dosis.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen

Eine Populations-PK-Analyse der Teysuno-Komponenten und Metaboliten bewertete bei 315 Patienten den Einfluss verschiedener Faktoren einschließlich Geschlecht, Alter, Ernährung, Ethnizität (Kaukasier vs. Asiaten), Nieren- und Leberfunktion. Die Nierenfunktion, wiedergegeben durch die Kreatinin-Clearance, war der Primärfaktor, der sich auf die Exposition von Gimeracil und 5-FU auswirkte. Mit Abnahme der Nierenfunktion fand eine Zunahme der 5-FU-Steady-State-Exposition statt. Diese Analyse zeigte auch, dass die Tendenz einer veränderten Pharmakokinetik von Teysuno, die mit zunehmendem Alter zu beobachten war, mit der Veränderung in der Nierenfunktion (gemessen an der Kreatinin-Clearance) im Zusammenhang stand.

Nierenfunktionsstörung

Bei einer Phase-I-Studie mit Teysuno als Monotherapie, welche die Pharmakokinetik der Komponenten und Metaboliten bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion untersuchte, zeigten Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 51 bis 80 ml/min), welche dieselbe Monotherapie von 30 mg/m² zweimal täglich (die maximal verträgliche Dosis für Monotherapie) wie Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl > 80 ml/min) erhielten, einen Anstieg im mittleren 5-FU $AUC_{0-\infty}$, der im Verhältnis zu dem normaler Patienten lag. Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl 30–50 ml/min), die eine reduzierte Dosis von 20 mg/m² zweimal täglich erhielten, zeigten im Verhältnis zur Normalgruppe keinen signifikanten Anstieg des mittleren 5-FU $AUC_{0-\infty}$. Der Anstieg in der 5-FU-Exposition bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion in dieser Studie weist zusammen mit den Simulationsergebnissen aus der populationspharmakokinetischen Analyse darauf hin, dass eine Teysuno-Dosis von 25 mg/m² zweimal täglich bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion 5-FU-Plasmakonzentrationen erreichen können, die denen mit normaler Nierenfunktion, die zweimal täglich 30 mg/m² als Monotherapie erhielten sowie auch denen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, die 20 mg/m² zweimal täglich bekamen, vergleichbar war.

Nach einer verringerten Teysuno-Dosis von einmal täglich 20 mg/m² bei der Gruppe mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) waren die Einzeldosis- $AUC_{0-\infty}$ und Mehrfach-Dosis- $AUC_{0-\tau}$ -Werte für 5-FU in der Gruppe mit stark eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu denen in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion, die zweimal täglich 30 mg/m² erhielten, ca. doppelt so hoch. Daher wird erwartet, dass die tägliche 5-FU-Exposition in diesen Gruppen vergleichbar ist, da die tägliche Exposition bei Patienten in der Gruppe mit stark eingeschränkter Nierenfunktion auf der einmal täglichen Verabreichung von Teysuno basiert, während die tägliche 5-FU-Exposition bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf der zweimal täglichen Verabreichung von Teysuno basiert. Es ist jedoch zu beachten, dass die 5-FU-Exposition schwanken kann und die Exposition bei Patienten mit stark einge-

schränkter Nierenfunktion aufgrund der Schwankungen der Nierenfunktion bei diesen Patienten unerwartet höher sein kann.

Leberfunktionsstörung

Es gab keine signifikanten Unterschiede in den AUCs von 5-FU, Tegafur, Gimeracil oder Oteracil weder nach Einzel- noch nach Mehrfachdosis von Teysuno 30 mg/m² zweimal täglich bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung verglichen mit denen mit normaler Leberfunktion. Nach Gabe einer Einzeldosis gab es eine statistisch signifikante Abnahme von 5-FU und Gimeracil C_{max} in der Gruppe mit schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe, doch konnte diese Beobachtung bei Mehrfachdosis nicht bestätigt werden.

Ethnische Unterschiede

Eine Phase-I-Studie untersuchte die Pharmakokinetik der Teysuno-Monotherapie bei asiatischen (Chinesen/Malaien) und kaukasischen (Amerikaner) Patienten. In Übereinstimmung mit der geringeren CYP2A6-Aktivität bei asiatischen Patienten war in der asiatischen Gruppe die Tegafur AUC_{0-12} höher und $T_{1/2}$ länger als in der kaukasischen Gruppe. Die AUC_{0-12} -Werte für Gimeracil und Uracil waren in beiden Gruppen vergleichbar, was darauf hindeutet, dass die DPD-Hemmung für die asiatische und kaukasische Gruppe ähnlich war. Zwischen beiden Gruppen war der Unterschied in der Exposition von 5-FU statistisch nicht signifikant. Die Oteracil AUC_{0-12} in der asiatischen Gruppe betrug ungefähr die Hälfte der in der kaukasischen Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings aufgrund der großen individuellen Variabilität statistisch nicht signifikant.

Studien bei japanischen Patienten lassen auf einen Effekt des CYP2A6*4-Polymorphismus auf die Pharmakokinetik von Teysuno schließen. Wenngleich CYP2A6-Varianten mit der pharmakokinetischen Variabilität von Tegafur verbunden sind, ist die AUC von Gimeracil, die von der Nierenfunktion beeinflusst wird, die Hauptdeterminante in der pharmakokinetischen Variabilität von 5-FU. In der Phase-III-(FLAGS)-Studie war die Tegafur-AUC signifikant größer bei Patienten mit dem CYP2A6*4-Allel. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der 5-FU AUC und dem Auftreten von Nebenwirkungen gefunden werden. Daher scheinen die Unterschiede im CYP2A6-Polymorphismus zwischen asiatischen und westlichen Populationen nicht die Hauptdeterminante für die Unterschiede in der MTD (maximal verträgliche Dosis) zwischen den Populationen zu sein. Jedoch weisen die begrenzt vorliegenden Daten zum CYP2A6*4/*4-Genotyp bei japanischen, mit Teysuno behandelten Patienten auf signifikant verminderte 5-FU-Werte in dieser Subpopulation hin. Es kann für diese Subpopulation keine Dosisempfehlung ausgesprochen werden. Dieses CYP2A6*4-Allel kommt in der kaukasischen Population selten vor.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Teysuno bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität mit wiederholter Gabe bei Ratten, Hunden und Affen bewirkten Veränderungen, die für die Gabe von Arzneimitteln gegen Krebs, die eine zytotoxische Wirkung auf Populationen sich schnell teilender Zellen haben, typisch sind beispielsweise Anämie, Herabsetzung der Funktion von Immun- und Verdauungssystem, Störung der Spermatogenese und Atrophie der männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane.

Die Behandlung mit Teysuno löste bei Ratten (Keratose von Fußsohle und Schwanz) und Hunden (Hautkrusten und -Erosionen) verschiedene Hautreizungen aus. Darüber hinaus wurden nach wiederholter Gabe Hyperpigmentationen der Haut und Augen sowie Hornhauttrübung bei Hunden und Katarakte bei Ratten beobachtet. Diese Veränderungen waren reversibel.

Die männliche und weibliche Fertilität bei Ratten wird offenbar durch Teysuno nicht beeinträchtigt. Allerdings führte die Gabe zu jeder Zeit nach der Empfängnis zu einer Reihe externer, viszeraler und skelettaler Fehlbildungen bei den Föten von Ratte und Kaninchen. Es besteht daher ein hohes Risiko für Entwicklungstoxizität bei allen klinischen Dosen, in erster Linie aufgrund von Tegafur (5-FU) und, in geringerem Maße, von Oteracil.

Teysuno war weder bei der Ratte noch der Maus karzinogen. Der Ames-Test *in-vitro* zeigte, dass Teysuno keine mutagenen Eigenschaften besitzt. Teysuno zeigte *in vitro* für Lungenzellen des chinesischen Hamsters eine klastogene Wirkung und war *in vivo* im Knochenmark der Maus schwach klastogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Kapselinhalt
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat

Kapselhüllen
Gelatine
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Natriumdodecylsulfat
Talkum

Drucktinte
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Indigocarmin (E132)
Carnaubawachs
Schellack
Glycerolmonooleat

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

Kapselinhalt
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat

Kapselhüllen
Gelatine
Titandioxid (E171)
Natriumdodecylsulfat
Talkum

Drucktinte
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)
Carnaubawachs
Schellack
Glycerolmonooleat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln
Undurchsichtige PCTFE/PVC/Al-Blisterpäckungen mit je 14 Kapseln. Jede Packung enthält 42 Kapseln, 84 Kapseln oder 126 Kapseln.

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln
Undurchsichtige PCTFE/PVC/Al-Blisterpäckungen mit je 14 Kapseln. Jede Packung enthält 42 Kapseln oder 84 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach dem Umgang mit den Kapseln Hände waschen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Niederlande

Örtlicher Vertreter in Deutschland und Österreich:
Nordic Pharma GmbH
Fraunhoferstr. 4
D-85737 Ismaning
Tel. +49 89 88969068-0
Fax +49 89 88969068-91

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln
EU/1/11/669/001
EU/1/11/669/002
EU/1/11/669/005

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln
EU/1/11/669/003
EU/1/11/669/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. März 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

03.2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt