Тейсуно



Код АТХ:

- L01BC53

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Тегафур
- Гимерацил
- Отерацил

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[мнн] [мнн] [мнн] Википедия[мнн] [мнн] [мнн] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Капсулы твердые желатиновые, непрозрачные, размер №4, цилиндрические, с крышечкой коричневого цвета и корпусом белого цвета, с маркировками "ТС448" серыми чернилами на капсуле (крышечке и корпусе); содержимое капсул - смесь порошка белого и гранул белого цвета.

	1 капс.
тегафур	15 мг
гимерацил	4.53 мг
отерацил калия	14.7 мг,
что соответствует содержанию отерацила	11.8 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 70.2 мг, магния стеарат - 0.3 мг.

Состав оболочки: корпус: желатин - 19.7752 мг, титана диоксид - 0.84 мг, натрия лаурилсульфат - 0.0248 мг, тальк*; крышечка: желатин - 13.4155 мг, титана диоксид - 0.24 мг, железа оксид красный - 0.088 мг, натрия лаурилсульфат - 0.0165 мг, тальк*.
Состав чернил: железа оксид красный*, FD&C синий №2 алюминиевый лак (Е132)*, карнаубский воск*, шеллак отбеленный*, глицерил моноолеат*.

* - содержится в следовых количествах.

14 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (9) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, непрозрачные, размер №4, цилиндрические, с крышечкой коричневого цвета и корпусом белого цвета, с маркировками "ТС448" серыми чернилами на капсуле (крышечке и корпусе); содержимое капсул - смесь порошка белого и гранул белого цвета.

	1 капс.
тегафур	20 мг
гимерацил	5.8 мг

отерацил калия	19.6 мг,
что соответствует содержанию отерацила	15.8 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 93.6 мг, титана диоксид - 0.4 мг.

Состав оболочки: корпус: желатин - 19.7752 мг, титана диоксид - 0.84 мг, натрия лаурилсульфат - 0.0248 мг, тальк*; крышечка: желатин - 13.1835 мг, титана диоксид - 0.56 мг, натрия лаурилсульфат - 0.0165 мг, тальк*.
Состав чернил: железа оксид красный*, железа оксид желтый*, FD&C синий №2 алюминиевый лак (E132)*, карнаубский воск*, шеллак отбеленный*, глицерил моноолеат*.

* - содержится в следовых количествах.

14 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (9) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Препарат Тейсуно - комбинированный пероральный фторпиримидиновый противоопухолевый препарат, включающий фиксированную комбинацию 3 действующих веществ - тегафура, гимерацила и отерацила.

После всасывания в ЖКТ *тегафур* трансформируется и активную форму *фторурацил* (ФУ), которая обладает выраженной противоопухолевой активностью, без усиления токсического действия ФУ.

Гимерацил - конкурентный ингибитор дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), его действие заключается в торможении разрушения ФУ в организме человека.

Отерацил - ингибитор оротата фосфорибозилтрансферазы (ОФРТ), уменьшает выраженность местного раздражающего действия ФУ на неизмененную слизистую оболочку ЖКТ и тяжесть реакций воспаления, вызываемых ФУ.

Комбинированный лекарственный препарат Тейсуно, содержащий фиксированную комбинацию тегафура, гимерацила и отерацила калия в молярном соотношении 1:0.4:1, сохраняя противоопухолевую активность ФУ, обладает менее выраженным токсическим действием, по сравнению с монотерапией ФУ.

Тегафур является пролекарством ФУ. При приеме внутрь тегафур обладает высокой биодоступностью. В исследованиях in vivo под влиянием изофермента CYP2A6 цитохрома P450 тегафур постепенно трансформируется в ФУ. Под действием дигидропиримидиндегидрогеназы печени ФУ метаболизируется, а внутри опухолевой клетки в процессе фосфорилирования происходит активизация ФУ и образование активного метаболита, 5-фтор-дезоксиуридип-монофосфата (ФдУМФ). В свою очередь, ФдУМФ и производное фолиевой кислоты связываются с тимидилатсинтетазой, образованный третичный комплекс нарушает синтез ДНК. Также 5-фтор-дезоксиуридин-трифосфат (ФдУТФ) встраивается в структуру РНК, вызывая нарушение функции последней.

Гимерацил препятствует разрушению ФУ путем селективного и обратимого ингибирования ДПД, основного фермента метаболизма ФУ, таким образом, при приеме низкой дозы тегафура достигается более высокий уровень концентрации ФУ в плазме крови. В доклинических исследованиях показано, что после приема внутрь отерацил определяется в высоких концентрациях в ЖКТ, в то время как его концентрация в плазме крови и в опухоли остается относительно низкой.

Препарат Тейсуно не обладает кардиотоксическим действием (не оказывает влияния на процесс реполяризации миокарда) у пациентов с распространенным раком желудка. Не установлена взаимосвязь между динамикой интервала QTc при сопоставлении с исходными значениями и максимальными концентрациями в плазме крови действующих веществ, входящих в состав препарата Тейсуно.

Общая выживаемость при применении препарата Тейсуно в комбинации с цисплатином была сопоставима с применением комбинации ФУ и цисплатина. В момент проведения оценки медиана периода обшей выживаемости пациентов составила 18.3 месяца.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь препарата Тейсуно в дозе 50 мг (определяется по содержанию тегафура) у пациентов (в дозе 30 мг/м^2, определяемой по площади поверхности тела 1.56-2.10 м^2 у пациентов n=14), в среднем время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) компонентов препарата Тейсуно, включая тегафур, гимерацил и отерацил, составило 0.5 ч, 1 ч и 2 ч, соответственно. Средние значения и стандартные отклонения AUC и

C_{max} составили 14595±4340 нг×ч/мл и 1762±279 нг/мл у тегафура, 1884±640 нг×ч/мл и 452±102 нг/мл у гимерацила, 556±281 нг×ч/мл и 112±52 нг/мл у отерацила. T_{max} ФУ составляет 2 ч, а средние значения AUC_{0-inf} и C_{max} - 842±252 нг×ч/мл и 174±58 нг/мл.

Концентрации тегафура, гимерацила и отерацила, а также ФУ в крови определяются в течение 10 ч. После применения препарата Тейсуно в дозе 30 мг/м^2 равновесные концентрации тегафура, гимерацила и отерацила достигаются не позднее, чем к 8 дню. После многократного приема препарата Тейсуно (в дозе 30 мг/м^2 2 раза/сут в течение 14 дней, n=10) медиана времени T_{max} тегафура, гимерацила и отерацила составляет 0.8 ч, 1 ч и 2 ч, соответственно, а среднее стандартное отклонение значений $AUC_{(0-12h)}$ и C_{max} - 19967±6027 нг×ч/мл и 2970±852 нг/мл у тегафура, 1483±527 нг×ч/мл и 305±116 нг/мл у гимерацила, 692±529 нг×ч/мл и 122±82 нг/мл у отерацила, соответственно. Медиана времени T_{max} ФУ составляет 2 ч, а средние значения $AUC_{(0-12h)}$ и C_{max} - 870±405 нг×ч/мл и 165±62 нг/мл, соответственно.

Применение препарата Тейсуно после еды сопровождается снижением AUC_{0-inf} отерацила примерно на 71% и гимерацила - на 25% по сравнению с приемом препарата натощак. Одновременный прием препаратов-ингибиторов протонной помпы снижает эффект приема пищи на фармакокинетический профиль отерацила, хотя и не полностью его нивелирует. Отмечено, что AUC_{0-inf} ФУ после еды снижается на 15%, однако концентрация в плазме крови тегафура не изменяется после приема пищи (отсутствие влияния пищи на концентрацию тегафура).

Средние значения AUC_{0-inf} и C_{max} ФУ оказались почти в 3 раза выше при приеме препарата Тейсуно (в дозе 50 мг по тегафуру) по сравнению с монотерапией тегафуром (в дозе 800 мг), в то время как AUC_{0-inf} и C_{max} метаболита альфа-фтор-бета-аланина (ФБА) ФУ примерно в 15-22 раза ниже после приема препарата Тейсуно по сравнению с применением тегафура.

Отерацил, входящий в состав препарата Тейсуно. не оказывает влияния на фармакокинетические профили ФУ, тегафура, гимерацила, ФБА и урацила. Гимерацил не изменяет фармакокинетические профили тегафура.

Линейность/нелинейность фармакокинетики

В исследовании по подбору дозы препарата Тейсуно показано, что концентрации в плазме крови тегафура, гимерацила и отерацила повышались прямо пропорционально величине дозы в диапазоне от 25 до 200 мг/кг. Отмечена тенденция более значимого повышения концентрации ФУ по сравнению с приростом концентрации тегафура в плазме крови.

Распределение

Отерацил, гимерацил, ФУ и тегафур связываются с белками плазмы крови на 8.4%, 32.2%, 18.4% и 52.3%, соответственно. Связь с белками плазмы крови не зависит от концентрации при применении в диапазоне доз выше 0.1-1.0 мкг/мл отерацила, гимерацила и ФУ и 1.2-11.8 мкг/мл - тегафура.

Несмотря на отсутствие данных по в/в введению препарата Тейсуно в клинических исследованиях, V_d компонентов препарата, составляющий 16 л/м^2, 17 л/м^2 и 23 л/м^2 у тегафура, гимерацила и отерацила, соответственно, можно оценить приблизительно по ожидаемому V_d и скорости почечной экскреции.

Метаболизм

Тегафур метаболизируется в печени под воздействием изофермента CYP2A6 цитохрома P450, трансформируясь в ФУ. Гимерацил оказался стабилен при гомогенизировании (фракции S9) с солью лития аденозин-3'-фосфат-5'-фосфосульфатата (АФФС; кофактор сульфотрансферазы) или никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). В исследовании in vitro установлено, что отерацил под влиянием желудочного сока и без участия ферментов частично превращается в 5-азаурацил (5-АЗУ), а затем - в циануровую кислоту (СА) в ЖКТ. Оба метаболита отерацила не снижают активность фермента оротат-фосфорибозилтрансферазы (ОФРТ). Метаболизму в печени подвергается только небольшое количество отерацила, что обусловлено его низкой проникающей способностью. В исследовании in vitro на микросомах печени человека показано, что тегафур, гимерацил и отерацил не ингибировали ферментативную активность изучаемых изоферментов цитохрома P450 (например, CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4). В исследованиях in vitro на основных клеточных культурах печени человека, установлено, что тегафур (0.7-70 мкмоль), гимерацил (0.2-25 мкмоль) и отерацил (0.04-4 мкмоль) обладают слабой способностью к индукции метаболической активности перечисленных изоферментов CYP1A1/2, CYP2A6 и CYP3A4/5 или не обладают такой способностью вовсе. Концентрацию урацила в плазме крови определяли с целью оценки активности дегидропиридиндегидрогеназы (ДПД), при этом не наблюдалось значимых изменений концентрации урацила в плазме крови после приема 800 мг тегафура, однако, после приёма 50 мг препарата Тейсуно концентрация урацила в плазме крови значительно возрастала (вследствие ингибирующего ДПД действия гимерацила). C_{max} урацила, соответствующая ингибированию ДПД, наблюдается приблизительно через 4 ч после начала приема препарата как после однократного приёма препарата Тейсуно (в дозе 50 мг), так и при многократном применении (в дозе 30 мг/м^2 2 раза/сут). В обоих вариантах приема препарата отмечается сопоставимый эффект ингибирования. Концентрация урацила в крови возвращается к исходным значениям примерно через 48 ч после приёма препарата, что указывает на обратимость ингибирования ДПД гимерацилом.

Выведение

$T_{1/2}$ ФУ после приёма препарата Тейсуно (содержащего тегафур, пролекарство ФУ) оказался более продолжителен (около 1.6-1.9 ч) по сравнению с $T_{1/2}$ после в/в введения ФУ (10-20 мин). После однократного приема внутрь препарата Тейсуно $T_{1/2}$ тегафура составляет 6.7-11.3 ч, гимерацила - 3.1-4.1 ч и отерацила - 1.8-9.5 ч.

После однократного приёма препарата Тейсуно в неизмененном виде почками выводится 3.8-4.2% введенной дозы тегафура, 65-72% - гимерацила и 3.5-3.9% отерацила.

Около 9.5-9.7% введенной дозы тегафура выводится почками в виде ФУ и 70-77% - в виде ФБА, суммарно почками выводится 83-91% введенной дозы препарата Тейсуно (вместе тегафур+ФУ+ФБА). При сравнении с клиренсом тегафура в монотерапии, показано, что гимерацил не изменяет почечный клиренс тегафура, ФБА и ФУ при приеме препарата Тейсуно.

Фармакокинстика в особых группах пациентов

Исследования, приведенные в особых популяциях

На концентрацию в плазме крови гимерацила и ФУ оказывает наиболее значимое влияние такой фактор, как снижение функции почек, которую определяют по величине КК. Отмечена тенденция влияния на фармакокинетику препарата Тейсуно возраста пациентов, поскольку с возрастом функция почек снижается, что также определяется величиной КК.

У пациентов с нарушениями функции почек

При сравнительном изучении фармакокинетики действующих веществ препарата Тейсуно и их метаболитов у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек показано, что у пациентов с лёгкой степенью снижения функции почек (КК 51-80 мл/мин) и получающих одинаковую дозу препарата, что и пациенты с нормальной функцией в монотерапии 30 мг/м^2 2 раза/сут (максимально переносимая доза в монотерапии), а также у пациентов с нормальной функцией почек (КК>80 мл/мин) наблюдается повышение значения AUC_{0-inf} ФУ по сравнению с пациентами, имеющими сохранную функцию почек. У пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек (КК 30-50 мл/мин) и получающих сниженную до 20 мг/м^2 дозу препарата Тейсуно 2 раза/сут, не было отмечено повышение значения AUC_{0-inf} 5-ФУ по сравнению с пациентами, не имеющими нарушений функции почек.

Повышение концентрации ФУ в плазме крови у пациентов с лёгкой степенью нарушения функции почек и результаты популяционного фармакокинетического анализа, позволяют предположить, что близкие значения концентрации ФУ в плазме крови могут быть достигнуты как у пациентов, имеющих лёгкую степень выраженности нарушений функции почек при применении препарата Тейсуно в дозе 25 мг/м^2 дозу 2 раза/сут, так и у пациентов без нарушений функции почек при приеме препарата Тейсуно в дозе 30 мг/м^2 дозу 2 раза/сут, а также у пациентов с умеренно выраженной степенью нарушений функции почек, которые получают дозу препарата 20 мг/м^2.

После применения сниженной до 20 мг/м^2 дозы препарата Тейсуно 1 раз/сут у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК<30 мл/мин), AUC_{0-inf} ФУ после однократного и AUC_{0-t} ФУ после повторного применения препарата Тейсуно повышаются в 2 раза по сравнению со значениями в группе пациентов с нормальной функцией почек, получающих препарат Тейсуно в дозе 30 мг/м^2 2 раза/сут. В связи с этим, суточная экспозиция ФУ должна быть сопоставима в обеих группах, поскольку ежедневная экспозиция у пациентов с тяжёлыми нарушениями почек основана на применении препарата Тейсуно 1 раз/сут, в то время как суточная экспозиция ФУ у пациентов с нормальной функцией почек основана на приеме препарата Тейсуно 2 раза/сут. Следует отметить, что экспозиция ФУ может изменяться и может оказаться неожиданно выше у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек вследствие снижения функции почек у этих пациентов.

У пациентов с нарушениями функции печени

При однократном или многократном приеме препарата Тейсуно в дозе 30 мг/м^2 2 раза/сут у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью нарушений функции печени не наблюдалось существенных различий в концентрациях тегафура, гимерацила и отерацила в плазме крови по сравнению с пациентами, у которых нарушения функции печени отсутствуют .

У пациентов с тяжелой степенью нарушений функции печени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, однократный приём препарата сопровождался статистически значимым снижением C_{max} ФУ и гимерацила, однако при повторном применении препарата указанные различия не наблюдались.

У *пациентов различных этнических групп*

При сравнительном изучении фармакокинстики препарата Тейсуно в монотерапии у пациентов из стран Азии (Китай, Малазия) и у европейцев (пациенты из США) показано, что у пациентов-азиатов из-за более низкой активности изофермента CYP2A6, AUC_{0-12} тегафура выше, а $T_{1/2}$ - более длительный по сравнению с пациентами-европейцами. AUC_{0-12} гимерацила и урацила в обеих группах были сопоставимы, что может свидетельствовать о том, что иигибирующие эффекты в отношении ДПД печени в изучаемых группах пациентов близки. Экспозиция ФУ статистически не отличалась в обеих группах. AUC_{0-12} отерацила - в 2 раза ниже у пациентов-азиатов по сравнению с пациентами-европейцами, однако это различие было статистически недостоверно, вероятно, из-за высокой межиндивидуалыюй вариабельности.

Фармакокинетику препарата Тейсуно у детей не изучали.

Показания к применению:

— лечение распространенного рака желудка у взрослых в комбинации с цисплатином.

Относится к болезням:

- Рак

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к тегафуру, гимерацилу, отерацилу и другим компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к производным фторпиримидина;

— одновременный и предшествующий (за 4 недели до настоящего лечения) прием ингибиторов ДПД, включая соривудин и его структурные аналоги такие как бривудин;

— установленный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы;

— угнетение костномозгового кроветворения (тяжелая лейкопения, нейтропения или тромбоцитопения);

— у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК<30 мл/мин);

— одновременное применение с аллопуринолом;

— одновременное применение с производными фторпиримидина;

— противопоказания для применения цисплатина;

— беременность и период грудного вскармливания;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

Почечная недостаточность средней степени тяжести, печеночная недостаточность, возраст старше 70 лет, одновременное применение с непрямыми антикоагулянтами кумаринового ряда, фолиевой кислотой и ее производными, производными 5-нитроимидазола, включая метронидазол и мизонидазол, с метотрексатом, клозапином, циметидином, фенитоином; редкие наследственные заболевания, такие как глюкозо-галактозная непереносимость, наследственный дефицит лактазы, непереносимость лактозы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Способ применения и дозы:

Внутрь, запивая водой, за 1 ч до или через 1 ч после еды (в составе комбинированной терапии с цисплатином).

Лечение препаратом Тейсуно должно назначаться и контролироваться врачом-онкологом, имеющим опыт диагностики и лечения больных с новообразованиями желудка.

В составе комбинированной терапии с цисплатином рекомендуемая стандартная доза препарата Тейсуно составляет 25 мг/м^2 (указывается по дозе тегафура) 2 раза/сут, утром и вечером, в течение 21 дня с последующим перерывом в течение 7 дней. Общая продолжительность одного курса лечения составляет 28 дней. Лечение повторяют каждые 4 недели.

Стандартные и сниженные дозы препаратов Тейсуно и цисплатина рассчитывают по площади поверхности тела (ППТ) пациента (см. таблицы 1 и 2).

В случае изменения массы тела пациента на 10% и более, и если изменение не связано с выраженными отеками, площадь поверхности тела определяют повторно, а делу препарата Тейсуно повышают или снижают.

Цисплатин вводится в виде в/в инфузии в рекомендованной дозе 75 мг/м^2 1 раз в 4 недели. Применение цисплатина прекращают через 6 курсов терапии, прием препарата Тейсуно продолжают. Если применение цисплатина прекращают до 6 курса, прием препарата Тейсуно возобновляют при соответствии критериям, необходимом для продолжения лечения.

В период лечения следует внимательно наблюдать за общим состоянием пациента, регулярно контролировать показатели периферической крови, активность "печеночных" трансаминаз, КК, содержание электролитов. Лечение прекращают в случае прогрессирования заболевания и при развитии симптомов токсичности, которые нельзя устранить.

Пациент должен употреблять достаточное количество жидкости (см. инструкцию по применению цисплатина).

Может быть необходимо проведение терапии, направленной на лечение анемии и диареи.

Применяемые дозы препарата Тейсуно

Таблица 1. Стандартные и сниженные дозы препарата Тейсуно и цисплатина

Название препарата	**Стандартная доза (мг/м^2)**		**Сниженная доза 1 (мг/м^2)**		**Сниженная доза 2 (мг/м^2)**
Тейсуно	25*	→	20*	→	15*
и/или					
Цисплатин	75	→	60	→	45
* Выражается по содержанию тегафура					

Выбор дозы препарата Тейсуно

Таблица 2. Расчет стандартный и сниженной дозы препарата Тейсуно в зависимости от величины площади поверхности тела (м^2)

Доза препарата Тейсуно	**Разовая доза мг (однократное дозирование)**	**Суточная доза в мг**	**Число капсул каждой дозы (2 дозы/сут)**	
Стандартная доза*: 25 мг/м^2			**Капсулы* 15 мг (коричнево-белые)**	**Капсулы* 20 мг (белые)**
ППТ≥2.30 м^2	60	120	0	3
ППТ=2.10- 2.29 м^2	55	110	1	2
ППТ=1.90-2.09 м^2	50	100	2	1
ППТ=1.70-1.89 м^2	45	90	3	0
ППТ=1.50-1.69 м^2	40	80	0	2
ППТ=1.30-1.49 м^2	35	70	1	1
ППТ<1.29 м^2	30	60	2	0
Первое снижение дозы: до 20 мг/м^2				
ППТ≥2.13 м^2	45	90	3	0
ППТ=1.88-2.12 м^2	40	80	0	2
ППТ=1.30-1.87 м^2	35	70	1	1
ППТ= 1.30- 1.62 м^2	30	60	2	0
ППТ≤1.29 м^2	20	40	0	1
Второе снижение дозы: до 15 мг/м^2				
ППТ≥2.17 м^2	35	70	1	1
ППТ=1.67-2.16 м^2	30	60	2	0
ППТ=1.30-1.66 м^2	20	40	0	1
ППТ≤1.29 м^2	15	30	1	0
Значения ППТ определяются до сотых * Указывается по дозе тегафура				

Коррекции дозы препарата в период лечения

Общая информация

Выраженность токсических проявлений, связанная с применением препарата Тейсуно, может быть уменьшена при проведении симптоматической терапии, а также при снижении дозы препарата или его кратковременной отмене. В случае появления умеренных или тяжелых симптомов токсического действия препарата пациенты должны немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

Если в связи с развитием токсических реакций лечение прервалось, пропущенную дозу препарата Тейсуно не принимают. Также препарат повторно не применяют и после рвоты. Если доза препарата Тейсуно была снижена, впоследствии ее не повышают.

Критерии снижения дозы

Дозу препарата Тейсуно снижают в соответствии с информацией, представленной в таблицах 1, 3, 4 и 5. В случае реакций токсичности дозы каждого из препаратов комбинированного лечения (препарата Тейсуно и цисплатин) последовательно снижают, максимум - 2 раза (см. таблицу 1). При каждом снижении доза препарата уменьшается примерно на 20-25%. Подробно информация о числе капсул препарата Тейсуно для каждого снижения дозы приведена в таблице 2. Критерии, на основании которых возможно возобновление лечения, указаны и таблице 6.

Изменение дозы препарата Тейсуно в составе комбинированного лечения с цисплатином, необходимое при возникновении токсических реакций, может осуществляться двумя способами.

- В период 4-недельного курса лечения

Препарат Тейсуно пациенты принимают ежедневно с 1 по 21 день каждого курса лечения и не принимают с 22 по 28 день. Дни данного курса, когда прием препарата был пропущен из-за реакций токсичности, не повторяются.

В течение курса лечения проводят коррекцию дозы того препарата, который вызывает наблюдаемую реакцию токсичности, если такое определение возможно. Если реакция токсичности может быть вызвана применением обоих препаратов или нельзя определить взаимосвязь с одним из них, рекомендуется уменьшение дозы обоих препаратов.

- В начале следующего курса лечения

Если лечение препараюм Тейсуно или цисплатином должно быть отложено на время, начало следующего курса лечения переносится до того момента, когда лечение каждым из препаратов окажется возможным или до момента, когда один из препаратов полностью отменяют.

Изменение дозы препарата Тейсуно в связи с возникновением общих токсичных реакций, за исключением случаев гематологической и нефрологической токсичности

Таблица 3. Схема снижения дозы при развитии общих токсических реакций, не связанных с гематологической и нефрологической токсичностью

Степень тяжести симптомов токсичности[a]	Изменения лозы препарата Тейсуно в течение 21-дневного курса лечения	Коррекция дозы препарата Тейсуно при приеме следующей дозы/в следующем курсе
Степень 1		
Возникновение симптомов в любое время	Продолжать лечение в той же дозе	Не проводится
Степень 1[b,c]		
Возникновение симптомов в любое время	Временно отменить лечение до уменьшения тяжести симптомов до 0 или 1 степени	Не проводится
Степень 3 или выше		
Симптомы выявлены впервые	Временно отменить лечение до уменьшения тяжести симптомов до0 или 1 степени	Доза снижается на 1 уровень по сравнению с предыдущим уровнем
Симптомы выявлены повторно	Временно отменить лечение до уменьшения тяжести симптомов до0 или 1 степени	Доза снижается на 1 уровень по сравнению с предыдущим уровнем
Симптомы выявлены в третий раз	Отменить лечение	Отменить препарат

[a] - Согласно критериям тяжести побочных реакций по классификации CTCAE Национального института злокачественных новообразований. США (версия 3).
[b] - В случае тошноты и рвоты 2 степени тяжести оптимальная доза противорвотных препаратов должна быть подобрана до отмены препарата Тейсуно.
[c] - По усмотрению лечащего врача лечение может быть продолжено без перерыва или снижения дозы при развитии токсических реакций (независимо от их степени тяжести), поскольку низка вероятность того, что они станут серьезными или жизпеугрожающими (например, алопеция, снижение либидо/эректильная дисфункция, сухость кожи).

Снижение доз препаратов при возникновении нефротоксических реакций

Перед началом каждого курса лечения и до первого приёма препарата Тейсуно в День 1 следует определить КК.

Таблица 4. Схема снижения дозы препараюв Тейсуно и цисплатина при снижении КК *(развитии нефротоксических реакций)* в начале курса лечения

Клиренс креатинина	**Изменение дозы препарата Тейсуно в начале курса лечения**	**Изменение дозы цисплатина в начале курса лечения**
≥50 мл/мин	Доза не снижается	Доза не снижается
30-49 мл/мин	Начать лечение в дозе, сниженной на один уровень	Начать лечение цисплатином в дозе, сниженной на 50% по сравнению с применяемой в предыдущем курсе лечения
<30 мл/мнн[a]	Прекратить лечение препаратом до восстановления функции почек (≥30 мл/мнн), затем начать лечение в дозе сниженной на один уровень от предыдущего	Прекратить лечение препаратом до восстановления функции почек (≥30 мл/мнн), затем начать лечение цисплатином в дозе, сниженной на 50% по сравнению с применяемой в предыдущем курсе лечения

[a] - При КК <30 мл/мнн лечение не рекомендуется. Смотрите раздел "Изменение дозы препарата у пациентов в особых группах/Нарушение функции почек"

Снижение дозы препарата Тейсуно при возникновении токсических реакций со стороны органов кроветворения

Таблица 5. Показатели гематологической токсичности при которых следует прекратить лечение Тейсуно

Негематологические	**Гематологические**
Наблюдавшиеся исходно значения или 1 степени	Тромбоциты ≥100×10^9/л
КК>30 мл/мин[a]	Нейтрофилы ≥1.5 ×10^9/л
	Гемоглобин ≥6.2 ммоль/л
КК следует определять в начале каждого цикла до начала лечения препаратом Тейсуно в день 1.	
[a] При КК <30 мл/мин лечение не рекомендуется. См. раздел "Изменение дозы у пациентов в особых группах/Нарушения функции почек"	

Изменение дозы препарата у пациентов а особых группах

Нарушение функции почек

- У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени тяжести (КК 5 1-80 мл/мин) не требуется коррекции стандартной дозы препарата.

- У пациентов с нарушениями функции почек умеренной степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) рекомендованная сниженная доза 1 препарата Тейсуно составляет 20 мг/м^2 2 раза/сут (по дозе тегафура).

- У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин) применение препарата не рекомендуется.

Применение у пожилых больных

У пациентов 70 лет и старше не требуется проведение коррекции стандартной дозы.

При нарушениях функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени не требуется проведение коррекции стандартной дозы (см. раздел "Фармакокинетика").

Этнические особенности

У пациентов азиатского происхождения коррекция стандартной дозы препарата не требуется (см. раздел "Фармакокинетика").

У детей

Эффективносгь и безопасность применения препарата Тейсуно у детей до 18 лет не изучены.

Побочное действие:

Характеристика профиля безопасности

Среди 593 пациентов, получавших препарат Тейсуно и комбинации с цисплатином, наиболее часто наблюдались следующие тяжелые побочные реакции (3 степени тяжести с частотой не менее 10%): нейтропения, анемия и повышенная утомляемость.

Перечень побочных реакций

Частота побочных реакций: очень часто (>1/10); часто (>1/100. < 1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000. <1/1000): очень редко (<1/10 000); частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

Системно-органный класс	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко/Очень редко**
Инфекционные и паразитарные заболевания			септический шок, сепсис, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, острый пиелонефрит, инфекции мочевыводящих путей инфекции и кандидоз полости рта, герпетические поражения слизистой оболочки полости рта, паронихии, фурункулез	
Доброкачественные, злокачественные недиагностированные новообразования (включая кисты и полипы)			кровотечения из опухоли, выраженный болевой синдром	
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения	фебрильная нейтропения, лимфопения	панцитопения, увеличение протромбинового времени, увеличение МНО (Международного Нормализованного Отношения), гипопротромбинемия, укорочение протромбинового времени, гранулоцитопения,	синдром диссеменированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)

			лейкоцитоз, лимфоцитопения, повышение числа моноцитов, тромбоцитемия	
Со стороны иммунной системы			реакции гиперчувствительности	
Со стороны эндокринной системы			кровотечение в надпочечник	
Со стороны обмена веществ и питания системы	анорексия	обезвоживание, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипоальбуминемия, гиперкалиемия	гипергликемия, повышение активности ЩФ, лактатдегидрогеназы, гипофосфатемия, гипермагниемия, подагра, гипопротеинемия, гиперглобулинемия, гиперлипидемия, снижение потребления пищи	
Нарушение психики		бессонница	спутанность сознания, двигательное беспокойство, расстройство личности, галлюцинации, депрессия, тревожность, снижение либидо, импотенция	
Со стороны нервной системы	периферическая нейропатия, парестезия, гиперстезия, полинейропатия, нейротоксичность, дизестезия	головокружение, головная боль, извращение вкуса	острые нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияние в мозг, цереброваскулярные нарушения, судороги, ишемический инсульт, обморок, гемипарез, афазия, атаксия, энцефалопатия, вызванная метаболическими нарушениями, потеря сознания, неврит слухового нерва, снижение памяти, нарушение равновесия, сонливость, тремор, утрата вкусовой чувствительности, извращение обоняния, ощущение жжения, ощущение "ползания мурашек"	
Со стороны органа зрения		нарушения зрительного восприятия, нарушение функции слезного аппарата (повышение продукции слезы, синдром "сухого глаза", стеноз носослезного канала), конъюнктивит, изменения роговицы (дефект эпителия роговицы, эрозия роговицы, повреждение роговицы, помутнение роговицы, перфорация роговицы, кератит, точечный кератит, язвенный кератит,	аллергический конъюнктивит, птоз век, гиперемия, конъюнктивы век	

		снижение остроты зрения, нарушение зрения, диплопия, фотопсия, нарушение четкости зрительного восприятия)		
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		снижение слуха, глухота	вертиго, ощущение "заложенности в ушах", дискомфорт в ушах	
Со стороны сердечно-сосудистой системы		снижение АД, тромбоз глубоких вен конечностей, повышение АД	сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, выпотной перикардит, фибрилляция предсердий, стенокардия, фибрилляция желудочков, тахикардия, ощущение сердцебиения, тромбоз подвздошной артерии, гиповолемический шок, тромбоз артерий конечностей, ощущение жара, тромбоз тазовых вен, тромбофлебит, флебит, поверхностный флебит, ортостатическая гипотензия, гематома, покраснение кожи, "приливы" крови к коже лица	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		одышка, носовое кровотечение, икота, кашель	тромбоэмболия лёгочной артерии, легочное кровотечение, одышка при нагрузке, боль в горле, ринорея, гиперемия зева, аллерический ринит, дисфония,.продуктивный кашель, заложенность носа	интерстициальное поражение легких
Со стороны пищеварительной системы	диарея, рвота, тошнота, запор	желудочно-кишечное кровотечение, стоматит, воспалительное заболевание ЖКТ, метеоризм, боль в животе, дисфагия, ощущение дискомфорта в животе, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта	перфорация ЖКТ, изофагит, инфекционное поражение ЖКТ, илеит (воспаление подвздошной кишки), кишечная непроходимость, асцит, отёк губ, спазм пищевода, язвенное поражение слизистой оболочки желудка, рефлюкс-эзофагит, рефлюксный гастриит, ретроперитонеальный фиброз, функциональные нарушения ЖКТ, кровотечение из расширенных геморроидальных вен прямой кишки, гиперсекреция слюнных желез, позыв к рвоте, снижение функции слюнных желез, хейлит,	острый панкреатит

			аэрофагия, отрыжка, глоссодиния, боль во рту, повышенная хрупкость зубов	
Со стороны гепатобилиарной системы		гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ	изменение биохимических показателей печени, повышение гамма-глутамат-трансферазы (ГГТ)	острая печеночная недостаточность
Со стороны кожи и подкожных тканей		синдром ладонно-подошвенной эритродизестерии, кожная сыпь, гиперпигментация кожи, сухость кожи, зуд кожи, алопеция	эксфолиативная сыпь, эксфолиация кожи, некролитическая мигрирующая эритема, подкожные кровоизлияния, аллергический дерматит, кожные реакции, акнеформный дерматоз, эритема, повышенная склонность к образованию подкожных гематом, пурпура, гипергидроз, повышенная потливость в ночное время, атрофическне изменения ногтевой пластины, депигментация кожи, изменение цвета кожи, гипертрихоз	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность, поражение ногтей
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		боль в костях и мышцах	мышечные спазмы, артралгия, боль в конечности, боль в спине, боль в шее, боль в костях, отеки в области суставов, ощущения дискомфорта, давления и мышечные слабости в конечности	рабдомиолиз
Со стороны мочевыделительной системы		почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в плазме крови, снижение скорости гломерулярной фильтрации почек, повышение концентрации мочевины в плазме крови	токсическая нефропатия, олигурия, гематурия, снижение функции почек, поллакиурия, повышение креатина, снижение креатинина	
Со стороны половых органов и молочной железы			эректильная дисфункция, ощущение тяжести в молочной железе, боль в области соска молочной железы	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	повышенная утомляемость, астения	грибковые поражения слизистых оболочек, повышение температуры тела, снижение массы тела, периферические отёки, простудные заболевания	полиогранная недостаточность, ухудшение общего состояния, боли, отеки, боли в области грудной клетки, ощущение дискомфорта в грудной клетке, генерализованные отеки, отечность лица, локальные отеки, увеличение массы	

			тела, чувство "быстрого насыщения", озноб, реакции в месте инъекций, общее недомогание	
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций			ушибы, врачебные ошибки	

[a] Побочные эффекты были распределены в соответствии с классификацией системно-органных классов в зависимости от органа-мишени. Близкие термины, использованные при перечисленных реакциях, были сгруппированы в один термин.

Передозировка:

Имеются сведения о том, что при применении препарата Тейсуно в дозе 1400 мг, у пациента наблюдалась лейкопения (3 степени тяжести}.

Симптомы острой передозировки включают тошноту, рвоту, диарею, мукозиты, раздражение ЖКТ, кровотечения, угнетение костномозгового кроветворения, дыхательную недостаточность.

Лечение симптомов передозировки включает симптоматическую терапию - проведение общепринятых терапевтических и поддерживающих мероприятий, направленных на коррекцию возникающих нарушении, а также профилактику возможных осложнений.

Специфический антидот отсутствует.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата Тейсуно противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания (клинический опыт в данной группе пациенток отсутствует). Согласно данным доклинического изучения препарат Тейсуно обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием. В случае наступления беременности в период лечения препаратом Тейсуно препарат следует отменить, а пациентку необходимо направить на генетическую консультацию. В период лечения препаратом Тейсуно трудное вскармливание должно быть прекращено, поскольку препарат может проникать в грудное молоко.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследования по изучению взаимодействия препарата у взрослых и детей не проводили.

Другие фторпиримидины

Одновременное применение других фторпиримидинов, в частости, капецитабина, фторурацила. тегафура или флуцитозина противопоказано ввиду совместного усиления токсического действия. Период до возможного начала приема препарата Тейсуно после отмены препарата группы фторпиримидина должен составлять не менее 7 дней. Необходимо учитывать период выведения, который указан в инструкции по медицинскому применению, препарата группы фторпиримидина, если препарат Тейсуно назначается после применения другого препарата группы фторпиримидина.

Соривудин и бривудин

Соривудин и его химический аналог бривудин необратимо ингибирует ДПД, в результате этого усиливаемся действие ФУ. Это может принести к усилению клинически значимым токсических зффектов фторпиримидинов. включая риск летальных исходов. Препарат Тейсуно нельзя применять одновременно с соривудином или бривудином, а так же и в течение 4 недель после отмены указанных препаратов.

Ингибиторы изофермента CYP2A6

Поскольку CYP2A6 являемся основным изоферментом цитохрома Р450, ответственным за превращение тегафура в ФУ, следует избегагь одновременного применения препарата Тейсуно и ингибиторов CYP2A6, т.к. возможно снижение ожидаемой эффективности препарата Тейсуно (см. раздел "Фармакологические свойства").

Фолиевия кислота и ее производные

Одновременное применение фолиеной кислоты и препарата Тейсуно и комбинации с цисплатином не изучено. Однако известно, что метаболиты фолиевой кислоты образуют тройную структуру с тимидилатсинтазой и фтордезоксиуридинмонофосфатом (ФДУМФ), потенциально повышая цитотоксичность ФУ. Следует соблюдать осторожность, поскольку совместное применение может повысть токсичность препарата Тейсуно.

Производные 5-нитроимидазола, включая метронидазол и мизонидазол

Одновременное применение производных 5-нитроимидазола с препаратом Тейсуно в комбинации с цисплатином не изучено. Тем не менее, известно, что препараты 5-нитроимидазола могут снижать клиренс ФУ и, следовательно, повышать концентрацию ФУ в плазме крови. Поэтому одновременно применять препарат Тейсуно с цисплатином и производные 5-нитроимидазола следует с осторожностью.

Метотрексат

Одновременное применение метотрексата и комбинированного лечения препаратом Тейсуно и цисплатином не научено. Тем не менее, известно, что полиглютамат метотрексата ингибирует тимидалатсинтазу и дигидрофолатредуктазу потенциально повышая цитотоксичность ФУ. Потому одновременно применять комбинацию препарата Тейсуно с цисплатином и метотрексатом следует с осторожностью.

Клозапин

Одновременное применение клозапина и комбинированного лечения препаратом Тейсуно и цисплатином не изучено. Тем не менее, из-за возможного фармакодинамического взаимодействия (миелотоксичность), при одновременном применении с клозапином необходимо соблюдать осторожность, поскольку возможно повышение риска и тяжести гематологической токсичности препарата Тейсуно.

Одновременное применение циметидина с препаратом Тейсуно в комбинации с цисплатином не изучено. При совместном применении следует соблюдать осторожность, поскольку возможно снижение почечного клиренса и повышение концентрации ФУ в плазме крови.

Непрямые антикоагулянты - производные кумарина

Тейсуно повышает активность непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда. При одновременном применении с препаратом Тейсуно следует соблюдать осторожность, поскольку при комбинированном применении возможно повышение риска кровотечений (см. раздел "Особые указания").

Производные фторпиримидина могут повышать концентрацию фенитоина в плазме крови в случае одновременного применения с фенитоином, тем самым повышая токсический эффект фенитоина. При одновременном применении фенитоина с препаратом Тейсуно рекомендуется регулярный и частый контроль концентрации фенитоина в плазме крови. Коррекцию дозы фенитоина необходимо проводить, на основании информации, изложенной в инструкции на фенитоин. При развитии токсических реакций фенитоина необходимо проведение соответствующих мер.

Другие препараты

На основании доклинических данных, вследствие угнетения фосфорилирования ФУ, аллопуринол может снижать противоопухолевую активность препарата. Поэтому одновременное применение аллопуринола и препарата Тейсуно не рекомендуется.

Другие формы взаимодействия

Прием пищи

При одновременном приеме с пищей возможно снижение концентрации отерацила и гимерацила в плазме крови, с более выраженным снижением концентрации отерцила (см. раздел "Фармакокинетика"). Препарат следует принимать за 1 ч до или через 1 ч после еды, запивая водой (см. раздел "Способ применении и дозы").

Особые указания и меры предосторожности:

Клинические симптомы, требующие коррекции доз препарата, включают диарею и симптомы обезвоживания. Большая часть побочных эффектов носит обратимый характер и может быть устранена при проведении симптоматической терапии, также может возникнуть необходимость в коррекции дозы или временной отмене.

Угнетение костномозгового кроветворения

У пациентов, получающих комбинированное лечение препаратами Тейсуно и цисплатин, может наблюдаться угнетение костномозгового кроветворения, включающее нейтропению, лейкопению, тромбоцитопению, анемию и панцитопению. В связи с повышенным риском инфекционных заболеваний и развития других осложнений, пациенты с лейкопенией и нейтропенией должны регулярно наблюдаться лечащим врачом, при необходимости своевременно должна проводиться соответствующая терапия (антибактериальными препаратами и препаратами, относящимися к факторам, стимулирующим образование колонии гранулоцитов [Г-КСФ]). У пациентов с низким содержанием тромбоцитов повышается риск кровотечений, у них следует регулярно контролировать число тромбоцитов и клинический анализ крови. В некоторых случаях может потребоваться снижение дозы препарата Тейсуно, (см. раздел "Способ применения и дозы").

Диарея

У пациентов с диареей необходимо тщательное клиническое наблюдение и восполнение потерь жидкости и электролитов при появлении симптомов обезвоживания. При необходимости следует применять противодиарейные препараты. Начинать лечение противодиарейными препаратами (например, лоперамидом), следует как можно раньше от начала развития диареи, одновременно обеспечивая достаточное введение жидкости и/или электролитов. Коррекцию дозы препарата Тейсуно проводят при диарее 2 степени тяжести или выше, а также в случаях, когда диарея продолжается, несмотря на проводимое лечение.

Обезвоживание

Обезвоживание и любые связанные с ним электролитные нарушения необходимо коррелировать до начала лечения или устранять в самом начале развития. Особенно внимательно следует выявлять симптомы обезвоживания и контролировать состояние тех пациентов, у которых наблюдается анорексия, астения, тошнота, рвота, диарея, стоматит и кишечная непроходимость. У таких пациентов коррекция дегидратации и электролитных нарушений должна быть более активной. При обезвоживании 2 степени тяжести или выше, следует немедленно прекратить лечение и устранить обезвоживание. Не допустимо возобновлять лечение до устранения дегидратации и вызвавших ее причин. В случае необходимости для снижения побочных действий может быть применена коррекция дозы препарата Тейсуно (см. раздел "Способ применения и дозы").

Нефротоксичность

Применение препарата Тейсуно и комбинации с цисплатином может сопровождаться преходящим снижением скорости гломерулярной фильтрации, которое может быть вызвано первичными преренальными факторами (такими как обезвоживание, электролитные нарушения и т.д.). У пациентов, получающих комбинированное лечение препаратом Тейсуно и цисплатином, наблюдались побочные эффекты 3 степени и выше, в т.ч., повышение концентрации креатинина в крови, снижение КК, токсическая нефропатия и острая почечная недостаточность. С целью выявления начальных проявлений нефротоксического действия в период лечения препаратом Тейсуно рекомендуется регулярно контролировать функцию почек (в частности, определять концентрацию креатинина плазмы крови, КК). При снижении скорости клубочковой фильтрации необходимо скорректировать дозу/ы препарата(ов) Тейсуно и/или цисплатина в соответствии с данными таблицы 4 и назначить поддерживающую терапию (см. раздел "Способ применения и дозы"). Обезвоживание и диарея могут повысить риск нефротоксического эффекта цисплатина.

Гипергидратация (форсированный диурез) необходима для снижения риска нефротоксического эффекта, который связывают с применением цисплатиина, как указано в инструкции на цисплатин.

Гимерацил повышает концентрацию ФУ в крови за счет ингибирования ДПД, основного фермента, участвующего в метаболизме ФУ. Гимерацил в основном выводится почками, поэтому у пациентов с почечной недостаточностью скорость выведения гимерацила снижается, а концентрация ФУ в крови повышается. При проведении лечения можно ожидать усиление токсических эффектов, обусловленных повышением ФУ (см. раздел "Фармакокинетика").

Тяжелая почечная недостаточность

У пациенток с тяжелой почечной недостаточностью применение препарата Тейсуно не рекомендуется из-за усиления побочных эффектов со стороны системы кроветворения и лимфатической системы и непредсказуемого повышения концентрации ФУ вследствие нарушения функции почек у таких пациентов (см. разделы "Фармакокинетика", "Способ применения и дозы" и "Побочное действие").

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов при комбинированном лечении препаратами Тейсуно и цисплатин наиболее часто встречающимися реакциями со стороны органа зрения были нарушения функции слезного аппарата (8.8%), включающие повышенное слезотечение, синдром "сухого глаза", стеноз носослезных каналов (см. раздел "Побочное действие").

Выраженность большей части симптомов со стороны органа зрения корректируется или уменьшается при прекращении приема препарата и надлежащем лечении (препараты искусственной слезы, антибактериальные препараты, имплантация стеклянных или силиконовых трубок и слезные точки или канальцы, также пациентам рекомендуется чаще использовать очки, а не контактные линзы). Необходимо своевременно диагностировать эти нарушения, следует обращаться за консультацией к офтальмологу при первых стойких симптомах нарушения со стороны органа зрения, в частности, при повышенном слезотечении или симптомах нарушения функции роговицы.

Ознакомьтесь с инструкцией на цисплатин, чтобы учесть возможные нарушения зрения, которые могут быть вызнаны применением цисплатина.

Непрямые антикоагулянты кумаринового ряда

Пациентам, получающим перорально непрямые антикоагулянты кумаринового ряда, рекомендуется регулярно контролировать показатели эффективности лечения (МНО и протромбиновое время), и проводить коррекцию дозы антикоагулянта (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). В клинических исследованиях показано, что при одновременном применении препарата Тейсуно и непрямых антикоагулянтов наблюдалось повышение МНО и развитие кровотечений из ЖКТ, геморрагических нарушений, гематурии, анемии.

ДПД индукторы

При одновременном применении препарата Тейсуно и индукторов ДПД концентрация ФУ может не достигнуть эффективного уровня. Однако, поскольку в настоящее время индукторы ДПД неизвестны, сложно оценить взаимодействие между этими препаратами.

Микросателлитная нестабильность

Препарат Тейсуно не изучали у пациентов с раком желудка, которым был проведен тест на определение микросателлитной нестабильности (МСН). Взаимосвязь между чувствительностью к ФУ и наличием МСН у пациентов с раком желудка не определена, а между препаратом Тейсуно и МСН у пациентов с раком желудка - не изучена.

Глюкозо-галактозная непереносимость/синдром мальабсорбции

Препарат Тейсуно содержит в своем составе лактозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как глюкозо-галактозной непереносимостью, наследственным дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбции должны принимать препарат с осторожностью.

Другие фторпиримидиновие препараты

Не проводилось сравнительных клинических исследований препарата Тейсуно и других пероральных производных ФУ. В связи с этим Тейсуно не следует применять вместо других препаратов, содержащих ФУ.

Применение у женщин репродуктивного возраста

Перед началом лечения препаратом Тейсуно следует провести обследование, подтверждающее отсутствие беременности.

Женщины репродуктивного возраста и их мужья должны применять надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Тейсуно и в течение не менее 6 месяцев после завершения терапии.

Возможное влияние на сперматогенез у взрослых

Данные о нарушении сперматогенеза при применении препарата Тейсуно отсутствуют, однако, отмечены случаи снижения общего количества спермы и азооспермии у мужчин, применяющих препарат цисплатин (препарат, который применяется в составе комбинированной терапии с препаратом Тейсуно).

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими механизмами

В период лечения препаратом Тейсуно возможно появление ряда симптомов, связанных с применением препарата (в т.ч., со стороны органа зрения, ЦНС), которые .могут оказывать неблагоприятное влияние на способность к управлению автомобилем и сложными механизмами. Поэтому пациентам следует воздержаться от выполнения видов деятельности, требующих концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Teysuno