

## NEUES KOMBINATIONSPRÄPARAT

## Teysuno®

## Wirkungsverstärkung für Tegafur

Mit Teysuno® ist ein neues oral einsetzbares Kombinationspräparat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom auf dem Markt, das in Kombination mit Cisplatin zugelassen ist. Teysuno® enthält die drei pharmakologisch wirksamen Verbindungen Tegafur, Gimeracil und Oteracil.

Das schon länger als Zytostatikum eingesetzte orale Fluoropyrimidin Tegafur ist ein Prodrug von Fluorouracil (5-FU) mit guter oraler Bioverfügbarkeit. Nach der Einnahme wird Tegafur schrittweise, hauptsächlich durch CYP2A6 in der Leber, in 5-FU umgewandelt. Dieses wird durch das Leberenzym DPD abgebaut. Außerdem wird es intrazellulär durch Phosphorylierung zu seinem 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 erhöht Uracil-Konzentration

Die beiden weiteren Wirkstoffe in Teysuno® sorgen dafür, dass Tegafur bereits bei niedrigerer Dosierung wirksam und sicher ist und dass weniger Neben-

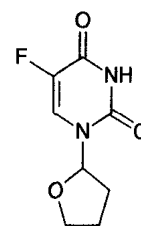
wirkungen auftreten als unter der Therapie mit Tegafur allein. Gimeracil ist ein Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD-) Inhibitor und verhindert den Abbau von 5-FU im Körper. Es hemmt die Metabolisierung von 5-FU durch reversible und selektive Hemmung der DPD, dem Hauptstoffwechsellenzym für 5-FU, so dass mit Gabe einer niedrigeren Dosis Tegafur eine höhere 5-FU-Plasmakonzentration erreicht wird.

Nach Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Tegafur kommt es nicht zu ausgeprägten Veränderungen in den Uracil-Plasmakonzentrationen, wohingegen diese nach Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Teysuno® deutlich ansteigen, was die DPD-Hemmung von Gimeracil widerspiegelt. Die Werte der mittleren maximalen 5-FU-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kur-

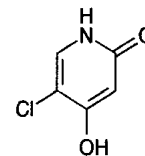
ve (AUC) waren nach Teysuno®-Gabe (50 mg Tegafur) ungefähr dreimal höher als nach der Gabe von Tegafur allein (800 mg), was der Hemmung von DPD durch Gimeracil zugeschrieben wird. Die maximale Plasmakonzentration von Uracil wurde nach vier Stunden beobachtet und erreichte innerhalb von ca. 48 Stunden nach Gabe wieder Ausgangswerte, was auf die Reversibilität der DPD-Hemmung durch Gimeracil hinweist.

## Oteracil schützt gesundes Darmgewebe

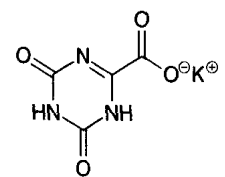
Oteracil, ein Orotat-Phosphoribosyl-Transferase-(OPRT-)Inhibitor, schwächt die Wirkung von



Tegafur



Gimeracil



Oteracil

Teysuno® enthält Tegafur, Gimeracil und Oteracil in einem molekularen Verhältnis von 1:0,4:1.

5-FU auf normales, nicht entartetes Gewebe im Darm ab und reduziert so die gastrointestinale Toxizität von 5-FU. Ein Teil von Oteracil wird 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 allerdings nur ein kleiner Teil von Oteracil in der Leber metabolisiert. In Tierstudien wurde