

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksijin b'rita
Capecitabine medac 300 mg pilloli miksijin b'rita
Capecitabine medac 500 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg capecitabine.

Capecitabine medac 300 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg capecitabine.

Capecitabine medac 500 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg capecitabine.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 7 mg anhydrous lactose.

Capecitabine medac 300 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg anhydrous lactose.

Capecitabine medac 500 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg anhydrous lactose.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksijin b'rita
Il-pilloli miksijin b'rita huma pilloli ta' lewn aħmar fl-isfar ċar, ta' forma oblunġa, bikonvessi, b'tul ta' 11.4 mm u wisgħa ta' 5.3 mm, imnaqqxa bin-numru '150' fuq naħa waħda u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

Capecitabine medac 300 mg pilloli miksijin b'rita
Il-pilloli miksijin b'rita huma pilloli bojod għal offwajt, ta' forma oblunġa, bikonvessi, b'tul ta' 14.6 mm u wisgħa ta' 6.7 mm, imnaqqxa bin-numru '300' fuq naħa u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

Capecitabine medac 500 mg pilloli miksijin b'rita
Il-pilloli miksijin b'rita huma pilloli ta' lewn isfar fl-aħmar, ta' forma oblunġa, bikonvessi, b'tul ta' 15.9 mm u wisgħa ta' 8.4 mm, imnaqqxa bin-numru '500' fuq naħa u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Capecitabine medac huwa indikat għat-trattament ta':

- għat-trattament awżiljarja ta' pazjenti wara kirurġija ta' kanċer tal-kolon ta' stadju III (stadju ta' Dukes C) (ara sezzjoni 5.1).

- kanċer metastatiku tal-kolorektum (ara sezzjoni 5.1).
- trattament primarju ta' kanċer avvanzat fl-istonku f'taħlita ma' programm ta' trattament ibbażat fuq il-platinu (ara sezzjoni 5.1).
- flimkien ma' docetaxel (ara sezzjoni 5.1) għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalmment avvanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi anthracycline.
- bhala monoterapijagħat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalmment avvanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' taxanes u ta' kors ta' kemjoterapija li jkun fih anthracycline, jew għal dawg il-pazjenti li għalihom ma jistax jitkompla l-użu ta' anthracycline.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Capecitabine medac għandu jiġi preskritt biss minn tobbja kkwalifikati b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali antineoplastiċi. Sorveljanza bir-reqqa matul l-ewwel ċiklu ta' trattament huwa rakkomandat għall-pazjenti kollha.

It-trattament għandu jitwaqqaf jekk tiġi osservata progressjoni tal-marda jew tossiċità li mhix ittollerata. Kalkulazzjonijiet tad-doża standard jew doża mnaqqsa skont l-erja tas-superfiċje tal-gisem għad-doži tal-bidu ta' Capecitabine medac ta' 1,250 mg/m² u 1,000 mg/m² huma pprovduti f'tabelli 1 u 2 rispettivament.

Požoloġija

Požoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 5.1):

Monoterapija

Kanċer tal-kolon, tal-kolorektum u tas-sider

Mogħti bhala monoterapija, d-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine fit-trattament awżiljarju tal-kanċer tal-kolon, fit-trattament ta' kanċer tal-kolorektum li mmetastatizza jew ta' kanċer tas-sider lokalmment avvanzat jew li mmetastatizza hija ta' 1,250 mg/m² mogħtija darbtejn kuljum (fil-ghodu u fil-ghaxija; ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 2,500 mg/m²) għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem. Trattamentawżiljarju f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III huwa rakkomandat għal total ta' 6 xhur.

Terapija kombinata

Kanċer tal-kolon, kolorektum u tal-istonku

F'terapija kombinata, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine għandha titnaqqas għal 800 – 1,000 mg/m² meta mogħti darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, jew għal 625 mg/m² darbtejn kuljum meta mogħti b'mod kontinwu (ara sezzjoni 5.1). Għall-kombinazzjoni ma' irinotecan, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 800 mg/m² meta jingħata darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem ikkombinat ma' irinotecan 200 mg/m² f'jum 1. L-inklużjoni ta' bevacizumab f'kors ta' taħlita ma kellu l-ebda effett fuq id-doża tal-bidu ta' capecitabine. Medikazzjoni minn qabel biex tinżamm idratazzjoni u effett kontra r-rimettar skont is-sommarju tal-karattersitiċi tal-prodott ta' cisplatin għandha tinbeda qabel l-ghotja ta' cisplatin għall-pazjenti li qed jirċievu taħlita ta' capecitabine flimkien ma' cisplatin. Għall-pazjenti li qed jirċievu taħlita ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin huwa rakkomandat medikazzjoni minn qabel b'anti-emetiċi skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' oxaliplatin. Trattament awżiljarju f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III huwa rakkomandat għal tul ta' 6 xhur.

Kanċer tas-sider

F'taħlita ma' docetaxel, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' capecitabine fit-trattament ta' kanċer metastatiku tas-sider hija ta' 1,250 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il jum segwita minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, flimkien ma' 75 mg/m² docetaxel mogħti bhala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat. Medikazzjoni minn qabel b'corticosteroid orali bhala dexamethasone skont

is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' docetaxel għandu jinbeda qabel l-ghotja ta' docetaxel għall-pazjenti li qed jirċievu tahlita ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel.

Kalkulazzjonijiet tad-doża ta' Capecitabine medac

Tabella 1 Kalkulazzjonijiet għad-doża standard jew imnaqqsa skont l-erja tas-superfiċje tal-gisem, għad-doża tal-bidu ta' capecitabine ta' 1,250 mg/m²

	Livell ta' doża ta' 1,250 mg/m ² (darbtejn kuljum)					
	Doża kollha 1,250 mg/m ²	Numru ta' pilloli ta' 150 mg, pilloli ta' 300 mg u/jew pilloli ta' 500 mg kull ghotja (kull ghotja għandha tingħata filgħodu u filgħaxija)			Doża mnaqqsa (75 %) 950 mg/m ²	Doża mnaqqsa (50 %) 625 mg/m ²
Erja tas-superfiċje tal-gisem (m ²)	Doża kull ghotja (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doża kull ghotja (mg)	Doża kull ghotja (mg)
≤ 1.26	1,500	-	-	3	1,150	800
1.27 - 1.38	1,650	1	-	3	1,300	800
1.39 - 1.52	1,800	-	1	3	1,450	950
1.53 - 1.66	2,000	-	-	4	1,500	1,000
1.67 - 1.78	2,150	1	-	4	1,650	1,000
1.79 - 1.92	2,300	-	1	4	1,800	1,150
1.93 - 2.06	2,500	-	-	5	1,950	1,300
2.07 - 2.18	2,650	1	-	5	2,000	1 300
≥ 2.19	2,800	-	1	5	2,150	1,450

Tabella 2 Kalkulazzjonijiet għad-doża standard u mnaqqsa skont l-erja tas-superfiċje tal-gisem għad-doża tal-bidu ta' capecitabine ta' 1,000 mg/m²

	Livell ta' doża ta' 1,000 mg/m ² (darbtejn kuljum)					
	Doża kollha 1,000 mg/m ²	Numru ta' pilloli ta' 150 mg, pilloli ta' 300 mg u/jew pilloli ta' 500 mg kull ghotja (kull ghotja għandha tingħata filgħodu u filgħaxija)			Doża mnaqqsa (75 %) 750 mg/m ²	Doża mnaqqsa (50 %) 500 mg/m ²
Erja tas-superfiċje tal-gisem (m ²)	Doża kull ghotja (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doża kull ghotja (mg)	Doża kull ghotja (mg)
≤ 1.26	1,150	1	-	2	800	600
1.27 - 1.38	1,300	-	1	2	1,000	600
1.39 - 1.52	1,450	1	1	2	1,100	750
1.53 - 1.66	1,600	-	2	2	1,200	800
1.67 - 1.78	1,750	1	2	2	1,300	800
1.79 - 1.92	1,800	-	1	3	1,400	900
1.93 - 2.06	2,000	-	-	4	1,500	1,000
2.07 - 2.18	2,150	1	-	4	1,600	1,050
≥ 2.19	2,300	-	1	4	1,750	1,100

Aġġustamenti tal-pożoloġija waqt it-trattament

Ġenerali

It-tossiċità kkawżata meta jittiehed capecitabine tista' tiġi ttrattata b'trattament sintomatiku u/jew tibdil fid-doża (interruzzjoni tat-trattament jew tnaqqis fid-doża). La darba d-doża tiġi mnaqqsa, m'għandhiex tiġi miżjuda aktar tard. Għal dawk it-tossiċitajiet ikkunsidrati mit-tabib li qed jittratta bhala mhux probabbli li jsiru serji jew ta' periklu għall-ħajja, e.ż. alopecja, tibdil fit-togħma, tibdil fid-dwiefer, it-trattament jista' jitkompla bl-istess doża mingħajr tnaqqis jew interruzzjoni. Pazjenti li qed jieħdu Capecitabine għandhom jiġu nfurmati dwar il-ħtieġa li jitwaqqaf it-trattament minnufih jekk

tidher tossiċità moderata jew severa. Dożi ta' Capecitabine maqbużin minhabba t-tossiċità m'għandhomx jiġu sostitwiti. Dawn li ġejjin huma l-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati f'każ ta' tossiċità.

Tabella 3 Skeda tat-tnaqqis fid-doża ta' capecitabine (ċiklu ta' 3 ġimghat jew trattament kontinwu)

Gradi ta' tossiċità*	Tibdiliet fid-doża f'ċiklu ta' trattament	Aġġustament fid-doża għaċ-ċiklu/doża li jmiss (% tad-doża tal-bidu)
• <i>Grad 1</i>	Żomm il-livell tad-doża	Żomm il-livell tad-doża
• <i>Grad 2</i>		
-L-ewwel dehra	Interrompi sakemm rizolta għal grad 0 - 1	100 %
-It-tieni dehra		75 %
-It-tielet dehra		50 %
-Ir-raba' dehra	Waqqaf it-trattament għal-kollox	Mhux applikabbli
• <i>Grad 3</i>		
-L-ewwel dehra	Interrompi sakemm rizolta għal grad 0 - 1	75 %
-It-tieni dehra		50 %
-It-tielet dehra		Waqqaf it-trattament għal-kollox
• <i>Grad 4</i>		
-L-ewwel dehra	Waqqaf għal-kollox <i>jew</i> Jekk it-tabib huwa tal-fehma li huwa fl-aħjar interess tal-pazjent li jkompli, interrompi sakemm rizolta għal grad 0 - 1	50 %
-It-tieni dehra	Waqqaf it-trattament għal-kollox	Mhux applikabbli

*Skont il-Kriterji Komuni tat-Tossiċità (verżjoni 1) tal-Grupp ta' Provi Kliniċi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Kanada (NCIC CTG), jew il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE) tal-Programm ta' Valutazzjoni tat-Terapija tal-Kanċer, Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti, verżjoni 4.0. Għas-sindromu tal-idejn-saqajn (HFS - *hand-foot syndrome*) u iperbilirubinimja, ara sezzjoni 4.4.

Ematoloġija

Pazjenti b'għadd ta' newtrofilu fil-linja bazi ta' $< 1.5 \times 10^9/L$ u/jew b'għadd ta' trombociti ta' $< 100 \times 10^9/L$ m'għandhomx jiġu ttrattati b'capecitabine. Jekk valutazzjonijiet tal-laboratorju mhux ipprogrammati waqt ċiklu ta' trattament juru li l-għadd tan-newtrofilu waqa' taħt $1.0 \times 10^9/L$ jew jekk l-għadd tal-plejlits jaqa' taħt $75 \times 10^9/L$, it-trattament b'capecitabine għandu jitwaqqaf.

Modifikazzjonijiet fid-doża għat-tossiċità meta capecitabine jintuża bħala ċiklu ta' 3 ġimghat f'tahlita ma' prodotti mediċinali oħra

Modifikazzjonijiet fid-doża għat-tossiċità meta capecitabine jintuża bħala ċiklu ta' 3 ġimghat f'tahlita ma' prodotti mediċinali oħra għandhom isiru skont Tabella 3 fuq għal capecitabine u skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott xieraq tal-prodott(i) mediċinali l-oħra.

Fil-bidu taċ-ċiklu tat-trattament, jekk ikun indikat dewmien fit-trattament għal capecitabine jew għall-prodott(i) mediċinali l-oħra, l-ghotja tat-terapija kollha għandha tiġi ttardjata sakemm jintlahqu il-htigijiet għal bidu mill-ġdid tal-prodotti mediċinali kollha.

Waqt ċiklu ta' trattament għal dawk it-tossiċitajiet ikkunsidrati mit-tabib tat-trattament li mhux relatati ma' capecitabine, capecitabine għandu jitkompla u d-doża tal-prodott mediċinali l-iehor għandha tiġi aġġustata skont it-Tagħrif xieraq ta' kif Tippettrivi.

Jekk il-prodott(i) mediċinali l-oħra ser ikollhom jiġu mwaqqfa għal-kollox, it-trattament b'capecitabine jista' jitkompla meta jintlahqu l-htigijiet għal bidu mill-ġdid ta' capecitabine.

Dan il-parir jgħodd għall-indikazzjonijiet kollha u għall-popolazzjonijiet speċjali kollha.

Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet meta capecitabine jintuża kontinwament f'taħlita ma' prodotti mediċinali oħra

Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet meta capecitabine jintuża kontinwament f'taħlita ma' prodotti mediċinali oħra għandhom isiru skont tabella 3 fuq għal capecitabine u skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott xieraq għall-prodott(i) mediċinali l-oħra.

Aġġustamenti fil-pożoloġija għall-popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied biex tippovdi rakkomandazzjoni dwar l-aġġustament fid-doża. M'hemmx tagħrif dwar indeboliment tal-fwied minhabba ċirrosi jew epatite.

Indeboliment tal-kliewi

Capecitabine huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tneħhija tal-kreatinina taħt it-30 ml/min [Cockcroft u Gault] fil-linja bażi). L-incidenta ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tneħhija tal-kreatinina ta' 30 - 50 ml/min fil-linja bażi) hija ikbar meta mqabba mal-popolazzjoni totali. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja bażi, tnaqqis fid-doża ta' 75 % għal doża tal-bidu ta' 1,250 mg/m² huwa rakkomandat. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja bażi, m'hemm bżonn tal-ebda tnaqqis fid-doża għad-doża tal-bidu ta' 1,000 mg/m². F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (tneħhija tal-kreatinina ta' 51 - 80 ml/min fil-linja bażi) mhux rakkomandat li jsir l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu. Sorveljanza bir-reqqa u interruzzjoni fil-pront tat-trattament huwa rakkomandat f'każ li l-pazjent isofri minn episodju avvers ta' grad 2, 3 jew 4 waqt it-trattament u d-doži li jmissu għandhom jiġu aġġustati kif indikat f'Tabella 3 aktar 'l fuq. Jekk waqt it-trattament itneħhija tal-kreatinina kkalkulata tonqos għall-valur ta' inqas minn 30 ml/min, Capecitabine medac għandu jitwaqqaf. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża għall-indeboliment fil-kliewi japplikaw kemm għal monoterapija u kif ukoll f'użu flimkien ma' mediċini oħra (ara wkoll Sezzjoni "Anzjani" aktar 'l isfel).

Anzjani

Waqt monoterapija b'capecitabine, mhux meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu. Madankollu, reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 li huma relatati mat-trattament aktar frekwenti f'pazjenti li għandhom ≥ 60 sena meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.

Meta capecitabine ntuzja flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, pazjenti anzjani (≥ 65 sena) kellhom esperjenza akbar ta' reazzjonijiet avversi għall-mediċina (ADRs - *adverse drug reactions*), ta' grad 3 u grad 4, inkluż dawk li wasslu għat-twaqqif, meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar. Sorveljanza bir-reqqa ta' pazjenti li għandhom ≥ 60 sena huwa rakkomandat.

- *Flimkien ma' docetaxel*: incidenta oghla ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 li huma relatati mat-trattament u ta' reazzjonijiet avversi serji li huma relatati mat-trattament ġew osservati f'pazjenti li għandhom 60 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.1). Għall-pazjenti li għandhom 60 sena jew aktar, tnaqqis fid-doża tal-bidu ta' capecitabine għal 75 % (950 mg/m² darbtejn kuljum) huwa rakkomandat. Jekk l-ebda tossiċità ma tigi osservata f'pazjenti li għandhom ≥ 60 sena ttrattati b'doża tal-bidu ta' capecitabine imnaqqsja flimkien ma' docetaxel, id-doża ta' capecitabine tista' tigi mizjuda b'kawtela għal 1,250 mg/m² darbtejn kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika Capecitabine medac m'għandux użu rilevanti fl-indikazzjonijiet tal-kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, tal-istonku u tas-sider.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pilloli Capecitabine medac għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma fi żmien 30 minuta wara ikla.

Pilloli Capecitabine medac m'għandhomx jiġu mfarrka jew maqsuma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Passat mediku ta' reazzjonijiet serji u mhux mistennija għat-terapija bi fluoropyrimidine,
- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1, jew għal fluorouracil,
- Defiċjenza totali magħrufa ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ara sezzjoni 4.4),
- Waqt it-tqala u t-treddigh,
- F'pazjenti b'lewkopenja, newtopenja, jew tromboċitopenja severa,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħhija tal-kreatinina taħt 30 ml/min),
- Trattament reċenti jew fl-istess waqt bi brivudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5 għall-interazzjoni bejn medicċina u oħra),
- Jekk jeżistu kontraindikazzjonijiet għal xi wiehed mill-prodotti medicċinali fil-programm ta' tahlita, dak il-prodott medicċinali m'għandux jintuza.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża

Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża jinkludu dijarea, uġiġh addominali, tqalligh, stomatite u s-sindromu tal-idejn u s-saqajn (HFS, reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u fis-saqajn, eritrodisastezija palmari-plantari). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi huma reversibbli u ma jeħtieġux interruzzjoni permanenti tat-terapija, għalkemm jista' jkun hemm bżonn li xi dozi jiġu miżmuma jew imnaqqsa.

Dijarea

Pazjenti b'dijarea serja għandhom jiġu osservati b'attenzjoni u mogħtija sostituzzjoni ta' fluwidu u elettroliti jekk jiġu deidratati. Jista' jintuza trattament standard kontra d-dijarea (eż. loperamide). Dijarea ta' grad NCIC CTC 2 hija definita bħala zieda ta' 4 sa 6 ħmieġ/kuljum jew ħmieġ bil-lejl, dijarea ta' grad 3 bħala zieda ta' 7 sa 9 ħmieġ/kuljum jew inkontinenza u assorbiment imnaqqas. Dijarea ta' grad 4 hija zieda ta' ≥ 10 ħmieġ/kuljum jew dijarea b'ħafna demm jew il-bżonn ta' appoġġ parenterali. Għandu jsir tnaqqis fid-doża skont il-bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Deidratazzjoni

Id-deidratazzjoni għandha tiġi evitata jew ikkoreġuta mill-bidu. Pazjenti bl-anoreksja, astenja, tqalligh, rimettar jew dijarea jistgħu jsiru deidratati malajr. Deidratazzjoni tista' tikkawża insuffiċjenza akuta tal-kliwi, speċjalment f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa eżistenti minn qabel jew meta capecitabine jingħata flimkien ma' prodotti medicċinali magħrufa li huma nefrotossiċi. Insuffiċjenza akuta tal-kliwi sekondarja għal deidratazzjoni tista' tkun potenzjalment fatali. Jekk isseħh deidratazzjoni ta' grad 2 (jew ogħla), it-trattament b'capecitabine għandu jitwaqqaf minnufih u d-deidratazzjoni kkoreġuta. It-trattament m'għandux jerġa jinbeda qabel il-pazjent jiġi idratat mill-ġdid u fatturi ta' kawża jiġu kkoreġuti jew ikkontrollati. Modifikazzjonijiet tad-doża applikati għandhom jiġu applikati għall-avveniment avvers li kkawża, skont il-ħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Sindromu tal-idejn u s-saqajn

HFS magħruf ukoll bħala reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn jew eritrodisastezija palmari-plantari jew eritema akrali kkaġunata mill-kemjoterapija.

HFS ta' grad 1 huwa definit bħala tneħħim, disestesja/parestesja, tingiż, nefha mingħajr uġiġh jew eritema tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità li ma ttellifx l-attivitajiet normali tal-pazjent.

HFS ta' Grad 2 huwa eritema bl-uġiġh u nefha tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità li taffettwa l-attivitajiet tal-hajja ta' kuljum tal-pazjent.

HFS ta' Grad 3 huwa tqaxxir mxarrab tal-ġilda, ulċerazzjoni, nfafet u uġiġh serju tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità serja li gġiegħel il-pazjent li ma jibqax kapaċi jaħdem jew li jagħmel l-attivitajiet tal-hajja ta' kuljum. HFS persistenti jew severa (Grad 2 u aktar) eventwalment tista' twassal għal telf ta' marki tas-swaba li jista' jkollu impatt fuq l-identifikazzjoni tal-pazjent. Jekk isseħh HFS ta' grad 2 jew 3, l-għoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott sakemm ir-reazzjoni tieqaf jew tnaqqas fl-intensità għal grad 1. Wara HFS ta' grad 3, id-dozi ta' capecitabine li jmissu għandhom jiġu mnaqqsa. Meta capecitabine u cisplatin jintużaw flimkien, l-użu ta' vitamina B₆ (pyridoxine) mhux

rakkomandat għat-trattament profilattiku sintomatiku jew sekondarju ta' HFS, minhabba rapporti ppublikati li hija tista' tnaqqas l-effikaċja ta' cisplatin. Hemm xi evidenza li dexpanthenol huwa effettiv għall-profilassi ta' HFS f'pazjenti ttrattati b'capecitabine.

Kardjotossicità

Il-kardjotossicità għet assoċjata mat-terapija b'fluoropyrimidine, inkluż infart mijokardijaku, angina, disritmija, xokk kardjoġeniku, mewt għal għarrieda u bidliet elettrokardjografiċi (inkluż każijiet rari hafna ta' titwil ta' QT). Dawn ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jkunu aktar komuni f'pazjenti li għandhom passat ta' mard tal-arterji tal-koronarja. Arritmija kardijaka (inkluż fibrillazzjoni ventrikolari, torsade de pointes u bradikardija), angina pectoris, infart mijokardijaku, insuffiċjenza tal-qalb u kardjomijopatiya għew irrapportati f'pazjenti li qed jieħdu capecitabine. Trid tingħata attenzjoni lill-pazjenti li għandhom passat ta' mard kardijaku sinifikanti, arritmija u angina pectoris (ara sezzjoni 4.8).

Ipo- jew iperkalcimja

Ipo- jew iperkalcimja għew irrapportati waqt it-trattament b'capecitabine. Trid tingħata attenzjoni lill-pazjenti li diġa għandhom ipo- jew iperkalcimja (ara sezzjoni 4.8).

Mard tas-sistema nervuża ċentrali jew periferali

Trid tingħata attenzjoni lill-pazjenti b'mard fis-sistema nervuża ċentrali jew periferali eż. metastasi fil-moħħ jew newropatiya (ara sezzjoni 4.8).

Dijabete mellitus jew disturbi fl-elettroliti

Trid tingħata attenzjoni lill-pazjenti b'dijabete mellitus jew disturbi fl-elettroliti, għax dawn jistgħu jiggravaw waqt it-trattament b'capecitabine.

Antikoagulazzjoni b'derivattiv ta' coumarin

Fi studju dwar l-interazzjoni waqt l-għoti ta' doża waħda ta' warfarin, kien hemm zieda sinifikattiva fil-medja tal-AUC (+57 %) ta' S-warfarin. Dawn ir-riżultati jissuggerixxu interazzjoni, x'aktarx minhabba l-impedizzjoni minn capecitabine tas-sistema tal-isoenzimi taċ-ċitokromju P450 2C9. Pazjenti li qed jieħdu capecitabine u terapija ta' antikoagulazzjoni b'derivattiv tal-coumarin mill-ħalq flimkien għandu jkollhom r-respons antikoagulanti tagħhom (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali [INR - *International Normalised Ratio*] jew hin protrombin) osservat b'attenzjoni kbira u d-doża antikoagulanti mibdula skont ir-riżultat (ara sezzjoni 4.5).

Brivudine

Brivudine m'għandux jingħata fl-istess waqt ma' capecitabine. Għew irrappurtati każijiet fatali wara l-interazzjoni bejn dawn il-medicini. Għandu jkun hemm perjodu ta' stennija ta' mill-inqas 4 ġimgħat bejn it-tmiem tat-trattament bi brivudine u l-bidu tat-terapija b'capecitabine. It-trattament bi brivudine jista' jibda 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' capecitabine (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). F'każ ta' għoti aċċidentali ta' brivudine lil pazjenti li qed jiġu ttrattati b'capecitabine, għandhom jittieħdu miżuri effettivi biex titnaqqas it-tossicità ta' capecitabine. Huwa rakkomandat dhul immedjat l-isptar. Għandhom jinbdew il-miżuri kollha biex jiġu evitati infezzjonijiet sistemiċi u deidratazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Fin-nuqqas ta' informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, l-użu ta' capecitabine għandu jiġi osservat b'attenzjoni f'pazjenti li l-fwied tagħhom ma jaħdimx normali b'mod hafif għal moderat, mingħajr ma jingħata każ tal-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi tal-fwied. L-għoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott f'każ li sseħħ zieda fil-livelli ta' bilirubin ta' > 3.0 x ULN relatata mat-trattament jew zieda fil-livell ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) ta' > 2.5 x ULN relatata mat-trattament. It-trattament b'capecitabine li jittieħed waħdu jista' jitkompla meta l-bilirubin jonqos għal ≤ 3.0 x ULN jew l-aminotransferases epatiċi jitnaqqsu għal ≤ 2.5 x ULN.

Indeboliment tal-kliewi

Reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina 30 - 50 ml/min) isehhu aktar ta' spiss meta mqabbla mal-popolazzjoni totali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Deficjenza ta' Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

L-attivita' ta' DPD tillimita r-rata fil-katabolizmu ta' 5-fluorouracil (ara sezzjoni 5.2). Ghalhekk pazjenti b'deficjenza ta' DPD ghandhom riskju akbar ta' tossicita' marbuta ma' fluoropyrimidines, inkluż pereżempju stomatite, dijarea, infjammazzjoni tal-mukuza, newtopenija u newrotossicita'.

Tossicita' marbuta ma' deficjenza ta' DPD normalment issehħ matul l-ewwel ciklu tat-trattament jew wara zieda fid-doza.

Deficjenza totali ta' DPD

Deficjenza totali ta' DPD hija rari (0.01-0.5% tal-Kawkasi). Pazjenti b'deficjenza totali ta' DPD huma f'riskju kbir ta' tossicita' li tkun ta' theddida għall-hajja jew fatali u m'għandhomx jinghataw trattament bi Capecitabine medac (ara sezzjoni 4.3).

Deficjenza parzjali ta' DPD

Hu stmat li d-deficjenza parzjali ta' DPD taffettwa 3-9% tal-popolazzjoni Kawkasa. Pazjenti b'deficjenza parzjali ta' DPD huma f'riskju akbar ta' tossicita' li tkun severa u potenzjalment ta' theddida għall-hajja. Għandha tiġi kkunsidrata doza tal-bidu aktar baxxa biex tiġi llimitata din it-tossicita'. Id-deficjenza ta' DPD għandha tiġi kkunsidrata bhala parametru li jmissu jitqies flimkien ma' mizuri oħra ta' rutina għal tnaqqis fid-doza. It-tnaqqis inizjali fid-doza jista' jaffettwa l-effikaċja tat-trattament. Fin-nuqqas ta' tossicita' serja, id-dozi ta' wara jistgħu jiżdiedu b'monitoraġġ b'attenzjoni.

Ittestjar għal deficjenza ta' DPD

Hu rrakkomandat li jiġi ttestjat il-fenotip u/jew il-ġenotip qabel jinbeda t-trattament bi Capecitabine medac minkejja li hemm incertezzi rigward l-aħjar metodologiji għall-ittestjar ta' qabel it-trattament. Għandhom jiġu kkunsidrati l-linji gwida kliniċi li japplikaw.

Karatterizzazzjoni ġenotipika tad-deficjenza ta' DPD

L-ittestjar ta' qabel it-trattament għal mutazzjonijiet rari tal-gene DPYD jista' jidentifika pazjenti b'deficjenza ta' DPD.

L-erba' varjanti ta' DPYD c.1905+1G>A [magħruf ukoll bhala DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3 jistgħu jikkawżaw nuqqas totali ta' jew tnaqqis fl-attivita' enzimatika ta' DPD. Varjanti rari oħra wkoll jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' tossicita' li tkun severa jew ta' theddida għall-hajja.

Ċerti mutazzjonijiet omozigotiċi u dawk eterozigotiċi komposti fil-lokus tal-gene DPYD (eż. kombinazzjonijiet tal-erba' varjanti b'mill-inqas allele wiehed ta' c.1905+1G>A jew c.1679T>G) huma magħrufa li jikkawżaw nuqqas totali jew kważi totali tal-attivita' enzimatika ta' DPD.

Pazjenti b'ċerti varjanti eterozigotiċi ta' DPYD (inkluż il-varjanti c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3) huma f'riskju akbar ta' tossicita' severa meta jinghataw trattament bi fluoropyrimidines.

Il-frekwenza tal-ġenotip eterozigotiku c.1905+1G>A fil-gene DPYD f'pazjenti Kawkasi hi ta' madwar 1%, 1.1% għal c.2846A>T, 2.6-6.3% għall-varjanti c.1236G>A/HapB3 u 0.07 sa 0.1% għal c.1679T>G.

Id-dejta dwar il-frekwenza tal-erba' varjanti ta' DPYD f'popolazzjonijiet li mhumiex Kawkasi hija limitata. Fil-preżent, l-erba' varjanti ta' DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3) huma meqjusa prattikament inezistenti f'popolazzjonijiet ta' origini Afrikana (-Amerikana) jew Asjatika.

Karatterizzazzjoni tal-fenotip tad-defiċjenza ta' DPD

Għall-karatterizzazzjoni tal-fenotip tad-defiċjenza ta' DPD, hu rakkomandat li jiġu mkejla l-livelli tad-demm qabel it-terapija tas-substrat endoġenu ta' DPD uracil (U) fil-plażma.

Koncentrazzjonijiet oġhla ta' uracil qabel it-trattament huma assoċjati ma' riskju akbar ta' tossiċità. Minkejja li hemm incertezzi dwar il-limiti ta' uracil li jiddefinixxu defiċjenza totali u parzjali ta' DPD, livell ta' uracil fid-demm ta' ≥ 16 ng/mL u < 150 ng/mL għandu jitqies bħala indikattiv ta' defiċjenza parzjali ta' DPD u assoċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità tal-fluoropyrimidine. Livell ta' uracil fid-demm ta' ≥ 150 ng/mL għandu jitqies bħala indikattiv ta' defiċjenza totali ta' DPD u assoċjat ma' riskju ta' tossiċità tal-fluoropyrimidine li tkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali.

Komplikazzjonijiet oftalmoloġiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għall-komplikazzjonijiet oftalmoloġiċi bħal keratite u disturbi fil-kornea, speċjalment jekk dawn ikollhom storja preċedenti ta' disturbi fl-għajnejn. Trattament ta' disturbi fl-għajnejn għandu jinbeda kif klinikament xieraq.

Reazzjonijiet severi fil-gilda

Capecitabine jista' jikkawża reazzjonijiet severi fil-gilda bħas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide. Capecitabine għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jkollhom reazzjoni severa tal-gilda waqt it-trattament.

Eċċipjenti

Peress li dan il-prodott mediċinali fih lactose anidru bħala eċċipjent, pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, nuqqas talapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Pilloli Capecitabine medac m'għandhomx jiġu mfarrka jew maqsuma. F'każ ta' esponiment ta' pazjent jew persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent għal pilloli Capecitabine medac mfarrka jew maqsuma, jistgħu jsehħu reazzjonijiet avversi għall-mediċina (ara Sezzjoni 4.8)

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

Brivudine

Ġiet deskritta interazzjoni ta' sinifikanza klinika bejn brivudine u fluoropyrimidines (eż. capecitabine, 5-Fluorouracil, tegafur), li rriżultat mill-impedizzjoni ta' dihydropyrimidine dehydrogenase minn brivudine. Din l-interazzjoni, li twassal għal zieda fit-tossiċità ta' fluoropyrimidine, hija potenzjalment fatali. Għalhekk, brivudine m'għandux jingħata flimkien ma' capecitabine (ara sezzjoni 4.3 u 4.4). Għandu jkun hemm tal-inqas perjodu ta' stennija ta' 4 ġimgħat bejn it-tmiem tat-trattament bi brivudine, u l-bidu tat-terapija b'capecitabine. It-trattament bi brivudine jista' jinbeda 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' capecitabine.

Sottostrati taċ-ċitokromu P-450 2C9 (CYP2C9)

Minbarra b'warfarin, ma saru l-ebda studji formali ta' interazzjoni bejn capecitabine u sottostrati oħra ta' CYP2C9. Għandu jkun hemm attenzjoni meta capecitabine jingħata flimkien ma' sottostrati ta' 2C9 (eż., phenytoin). Ara wkoll interazzjoni ma' sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demm derivati minn coumarin taħt, u sezzjoni 4.4.

Antikoagulanti derivattivi ta' coumarin

Bdil fil-parametri tal-koagulazzjoni u/jew fil-fsada ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jiehdu capecitabine waqt trattament b'antikoagulanti derivattivi ta' coumarin, bħal warfarin u

phenprocoumon. Dawn ir-reazzjonijiet sehhew f' temp ta' diversi granet u sa diversi xhur wara l-bidu tat-terapija b' capecitabine u, fi ftit kazijiet, fi zmien xahar wara li capecitabine twaqqaf.

Fi studju kliniku farmakokinetiku dwar l-interazzjonijiet, wara doza wahda ta' 20 mg ta' warfarin, it-trattament b' capecitabine zied l-AUC ta' S-warfarin b' 57 % b' zieda ta' 91 % fil-valur tal-*INR*. Billi l-metabolizmu ta' R-warfarin ma kienx affettwat, dawn ir-riżultati jindikaw li capecitabine jnaqqas l-attività ta' isoenzima 2C9, iżda m'għandu l-ebda effect fuq l-isoenzimi 1A2 u 3A4. Pazjenti li qed jiehdu antikoagulanti derivattivi ta' coumarin flimkien ma' capecitabine, għandhom jiġu osservati regolarment għal tibdil fil-parametri tal-koagulazzjoni tagħhom (PT jew *INR*) u d-doza tal-antikoagulanti aġġustata kif suppost.

Phenytoin

Zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' phenytoin fil-plażma li tirriżulta f' sintomi ta' intossikazzjoni ta' phenytoin f' kazijiet individwali, ġew irrapportati waqt l-użu ta' capecitabine flimkien ma' phenytoin. Pazjenti li qed jiehdu phenytoin flimkien ma' capecitabine għandhom jiġu osservati regolarment għal zidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' phenytoin fil-plażma.

Folinic acid/folic acid

Studju ta' tahlita b' capecitabine u folinic acid indika li folinic acid m'għandu l-ebda effect maġġuri fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu. Madankollu, folinic acid għandu effect fuq il-farmakodinamika ta' capecitabine u t-tossicità tiegħu tista' tiġi msahha minn folinic acid: id-doza massima tollerata (MTD) ta' capecitabine wahdu bl-użu ta' kors intermittenti huwa ta' 3,000 mg/m² kuljum filwaqt li l-MTD hija biss ta' 2,000 mg/m² kuljum meta capecitabine jittiehed flimkien ma' folinic acid (30 mg mehud mill-halq darbtejn kuljum). It-tossicità msahha tista' tkun rilevanti meta wiehed jaqleb minn 5-FU/LV għall-kors b' capecitabine. Dan jista' jkun rilevanti wkoll b' supplementazzjoni ta' folic acid għal deficijenza ta' folate minhabba x-xebh bejn folinic acid u folic acid.

Antacidi

L-effett ta' antacidi li fihom aluminium hydroxide u magnesium hydroxide fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine kien investigat. Kien hemma zjieda zghira fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' capecitabine u metabolit wiehed 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR); ma kien hemm l-ebda effect fuq il-3 metaboliti maġġuri: 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR), 5-FU u α -fluoro- β -alanine (FBAL).

Allopurinol

Interazzjonijiet ma' allopurinol ġew osservati għal 5-FU; bi tnaqqis possibbli tal-effikaċja ta' 5-FU. L-użu ta' allopurinol flimkien ma' capecitabine għandu jiġi evitat.

Interferon alfa

L-MTD ta' capecitabine kienet ta' 2,000 mg/m² kuljum meta mehud flimkien ma' interferon alfa-2a (3 MIU/m² kuljum) imqabbla ma' 3,000 mg/m² kuljum meta capecitabine jintuza wahdu.

Radjuterapija

L-MTD ta' capecitabine wahdu bl-użu ta' kors intermittenti hija ta' 3,000 mg/m² kuljum, filwaqt, meta kkombinat ma' radjuterapija għall-kanċer fir-rektum, l-MTD ta' capecitabine hija 2,000 mg/m² kuljum bl-użu ta' programm kontinwu jew mogħti kuljum mit-Tnejn sal-Ġimgħa waqt kors ta' sitt ġimgħat ta' radjuterapija.

Oxaliplatin

L-ebda differenzi ta' sinifikanza klinika fl-espożizzjoni għal capecitabine jew għall-metaboliti tiegħu, platinum hieles jew platinum totali ma deheru meta capecitabine inghata f' tahlita ma' oxaliplatin jew f' tahlita ma' oxaliplatin u bevacizumab.

Bevacizumab

Ma kien hemm l-ebda effect ta' sinifikanza klinika ta' bevacizumab fuq il-parametri farmakokinetiċi ta' capecitabine jew tal-metaboliti tiegħu fil-preżenza ta' oxaliplatin.

Interazzjoni mal-ikel

Fil-provi kliniċi kollha, il-pazjenti kienu mitluba biex jieħdu capecitabine fi żmien 30 minuta wara l-ikel. Billi t-tagħrif kurrenti dwar is-sigurtà u l-effikaċja hu bbażat fuq l-ghoti ma' ikel, huwa rakkomandat li capecitabine jinghata mal-ikel. L-ghoti mal-ikel inaqqas ir-rata tal-assorbiment ta' capecitabine (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jinghataw parir biex jevitaw li johorgu tqal waqt li jkunu qed jirċievu trattament b'capecitabine. Jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu capecitabine, għandu jiġi spjegat ir-riskju possibbli għall-fetu. Waqt it-trattament u għal 6 xhur wara l-aħħar doża ta' capecitabine għandu jintuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

Abbażi ta' sejbiet dwar it-tossiċità ġenetika, il-pazjenti rġiel bi shab nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal 3 xhur wara l-aħħar doża ta' capecitabine.

Tqala

M'hemmx studji dwar nisa tqal li qed jużaw capecitabine; madankollu, wieħed għandu jassumi li capecitabine jista' jikkawża hsara lill-fetu jekk tinghata lil nisa tqal. Fi studji dwar it-tossiċità riproduttiva fl-annimali, l-ghoti ta' capecitabine kkawża mewt tal-embriju u teratoġenicità. Dawn is-sejbiet huma l-effetti mistennija tad-derivattivi ta' fluoropyrimidine. Capecitabine m'għandux jinghata waqt it-tqala.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk capecitabine jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ma twettaq l-ebda studju biex jiġi evalwat l-impatt ta' capecitabine fuq il-produzzjoni tal-halib u l-preżenza tiegħu fil-halib tas-sider tal-bniedem. Fi ġrieden li kienu qed jreddgħu, ammonti konsiderevoli ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu nstabu fil-halib. Peress li l-potenzjal ta' hsara għat-tarbija mreddgħa mhuwiex magħruf, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'capecitabine u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar capecitabine u l-impatt tiegħu fuq il-fertilità. L-istudji piviali dwar capecitabine inkludew nisa li jista' jkollhom it-tfal u rġiel biss jekk dawn qablu li jużaw metodu aċċettabbli ta' kontroll tat-tqala sabiex jevitaw tqala matul l-istudju u għal perjodu raġonevoli wara dan.

Fi studji fuq l-annimali kienu osservati effetti fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Capecitabine għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Capecitabine jista' jikkawża sturdament, għeja u tqalligh.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil globali ta' sigurtà ta' capecitabine huwa bbażat fuq tagħrif minn aktar minn 3,000 pazjent ittrattati b'capecitabine bhala monoterapija jew capecitabine f'tahlita ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'indikazzjonijiet multipli. Il-profil ta' sigurtà ta' monoterapija ta' capecitabine għall-popolazzjonijiet ta' kanċer metastatiku tas-sider, kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum u ta' trattament awżiljarju f'kanċer tal-kolon huma komparabbli. Ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji tal-istudji maġġuri, inkluż id-disinjati tal-istudju u r-riżultati maġġuri tal-effikaċja.

L-aktar ADRs relatati mat-trattament irrappurtati b'mod frekwenti u/jew ta' rilevanza klinika kienu disturbi gastrointestinali (speċjalment dijarea, tqalligh, rimettar, uġiġħ addominali, stomatite), HFS

(eritrodisasteżija palmari-plantari), gheja, astenja, anoreksja, kardjotossicità, disfunzjoni renali miżjuda f' dawk b' funzjoni renali kompromessa minn qabel, u trombozi/embolizmu.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

ADRs ikkunsidrati mill-investigatur bhala possibbilment, probabbilment jew remotament relatati mal-ghoti ta' capecitabine huma mnizżla f' tabella 4 ghal capecitabine moghti bhala monoterapija u f' tabella 5 ghal capecitabine moghti flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f' indikazzjonijiet multipli. Il-kategoriji li gejjin huma wzati biex jikklassifikaw l-ADRs skont il-frekwenza: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-ADRs ghandhom jitnizżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji ghandhom jitnizżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Monoterapija b'capecitabine

Tabella 4 telenka l-ADRs assoċjati mal-użu ta' capecitabine bhala monoterapija bbażati fuq analizi globali ta' tagħrif dwar is-sigurtà minn tliet studji maġġuri li kienu jinkludu aktar minn 1,900 pazjent (studji M66001, SO14695, u SO14796). L-ADRs huma miżjuda mal-grupp ta' frekwenza xieraq skont l-incidenza totali mill-analizi globali.

Tabella 4 Sommarju tal-ADRs relatati rrapportati f' pazjenti ttrattati b' monoterapija ta' capecitabine

Sistema tal-gisem	Komuni hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3 - 4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari hafna <i>(Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)</i>
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Infezzjoni virali tal-Herpes, Nasofaringite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju t' isfel	Sepsis, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Ċellulite, Tonsillite, Faringite, Kandidajasi orali, Influwenza, Gastroenterite, Infezzjoni mill-moffa, Infezzjoni, Axxess f' sinna	-
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati</i>	-	-	Lipoma	-
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	-	Newtrogenija, Anemija	Newtrogenija biddeni, Pancitopenija, Granulocitopenija, Trombocitopenija, Lewkopenija, Anemija emolitika, INR miżjud/Hin ta' Prothrombin imtawwal	-
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	-	Sensittività eċċessiva	-

Sistema tal-gisem	Komuni hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3 - 4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari hafna (Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Anoreksja	Deidratazzjoni, Tnaqqis fil-piż	Dijabete, Ipokalmija, Disturbi fl-aptit, Nutrizzjoni hażina, Ipertrigliceridemija	-
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	-	Nuqqas ta' rqaq, Depressjoni	Stat ta' konfużjoni, Attakk ta' paniku, Burdata depressa, Tnaqqis fil-libido	-
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	-	Ugħigh ta' ras, Letargija, Sturdament, Parasteżija, Disgewsja	Afasja, Nuqqas tal-memorja, Ataxja, Sinkope, Disturbi fil-bilanċ, Disturbi fis-sensi, Newropatija periferali	Lewkoenċefalopatija tossika (rari hafna)
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	-	Żieda fid-dmugh, Konguntivite, Irritazzjoni fl-ghajnejn	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, Diplopja	Stenozi tal-kanal tad-dmugh (rari), Disturbi fil-kornea (rari), Keratite (rari), Keratite ttikkjata (rari)
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	-	Vertigo, Ugħigh fil-widnejn	-
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	-	Anġina instabbli, Anġina pectoris, Iskemija mijokardjali, Fibrillazzjoni atrijali, Arritmija, Takikardija, Takikardija tas-sinus, Palpitazzjonijiet	Fibrillazzjoni tal-ventrikolu (rari), Titwil ta' QT (rari), Torsade de pointes (rari), Bradikardija (rari), Vazospażmu (rari)
<i>Disturbi vaskulari</i>	-	Tromboflebite	Trombozi fil-vini l-kbar, Ipertensjoni, Petekje, Fwawar, Kesha fil-periferi	-
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	-	Qtuġh ta' nifs, Epistassi, Soghla, Rinorreja	Embolizmu pulmonari, Pnewmotorax, Emoptisi, Ażżma, Qtuġh ta' nifs mal-eżerċizzju	-

Sistema tal-gisem	Komuni hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3 - 4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari hafna (Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Dijarea, Rimettar, Tqalligh, Stomatite, Uġigh addominali	Fsada gastrointestinali, Stitikezza, Uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome, Dispepsja, Gass, Ħalq xott	Sadd intestinali, Axxite, Enterite, Gastrite, Disfaġija, Uġigh fil-parti t'isfel tal-addome, Osofaġite, Skumdità addominali, Marda ta' rifluss gastro-osofaġali, Kolite, Demm fl-ippurġar	-
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Iperbilirubinemi ja, Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Suffeġra	Insuffiċjenza tal-fwied (rari), Epatite kolestatika (rari)
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda</i>	Sindromu ta' eritrodisasteżija palmari-plantari**	Raxx, Alopeċja, Eritema, Ġilda xotta, Hakk, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda, Raxx makulari, Tqaxxir tal-ġilda, Dermatite, Disturbi fil-pigmentazzjoni, Disturbi fid-dwiefer	Nuffata, Ulċeri fil-ġilda, Raxx, Urtikarja, Reazzjoni ta' fotosensittività, Eritema tal-idejn, Nefha fil-wieċ, Purpura, Sindrome ta' tifikira tar-radjażzjoni	<i>Lupus erythematosus</i> tal-ġilda (rari), Reazzjonijiet severi fil-ġilda bhas-Sindrome ta' Stevens-Johnson u Nekrolisi tossika tal-Epidermide (rari hafna) (ara sezzjoni 4.4.)
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	-	Uġigh fl-estremityajiet, Uġigh fid-dahar, Artralġja	Nefha fil-ġogi, Uġigh fl-ghadam, Uġigh fil-wieċ, Eghbusija muskolu-skelettrali, Dghjufija muskolari	-
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	-	-	Idronefrozi, Inkontinenza tal-awrina, Ematurja, Nokturja, Żieda tal-kreatinina fid-demm	-
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	-	-	Emorraġija fil-vagina	-

Sistema tal-gisem	Komuni hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3 - 4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari hafna (Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Gheja, Astenja	Deni, Edima periferali, Thossok ma tiflahx, Uġigh fis-sider	Edima, Tertir, Marda bħall-influenza, Rogħda, Żieda tat-temperatura tal-gisem	-

** Abbażi tal-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari persistenti jew severa eventwalment tista' twassal għal telf tal-marki tas-swaba (ara sezzjoni 4.4)

Capecitabine f'terapija ta' tahlita

Tabella 5 telenka l-ADRs assoċjati mal-użu ta' capecitabine f'tahlita ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli ibbażati fuq taġrif dwar is-sigurtà minn akar minn 3,000 pazjent. L-ADRs huma miżjuda mal-grupp ta' frekwenza xieraq (Komuni hafna jew Komuni) skont l-ogħla inċidenza osservata f'xi wiehed mill-provi kliniċi maġġuri u huma miżjuda biss meta huma kienu osservati minbarra dawk li dehru b'monoterapija ta' capecitabine jew li dehru fi grupp ta' frekwenza aktar għolja meta mqabbel ma' monoterapija ta' capecitabine (ara tabella 4). ADRs mhux komuni rrapportati għal capecitabine f'terapija kombinata huma konsistenti mal-ADRs irrapportati għall-monoterapija b'capecitabine jew irrapportati għall-monoterapija bil-prodott mediċinali kkombinat (fil-letteratura u/jew sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott rispettiv).

Xi ADRs huma reazzjonijiet osservati b'mod komuni bil-prodott mediċinali kkombinat (e.ż. newropatija periferali tas-sensi ma' docetaxel jew oxaliplatin, pressjoni għolja osservata ma' bevacizumab); iżda rkadar ikkawżat minn terapija ta' capecitabine ma jistax jiġi eskluż.

Tabella 5 Sommarju tal-ADRs relatati rrapportati f'pazjenti ttrattati b'capecitabine fi trattament ta' tahlita li kienu osservati minbarra dawk li dehru b'monoterapija ta' capecitabine jew li dehru fi grupp ta' frekwenza aktar għolja meta mqabbel ma' monoterapija ta' capecitabine

Sistema tal-gisem	Komuni hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Rari/Rari hafna (Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Herpes zoster, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Kandidajasi orali, Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, Rinite, Influenza, +Infezzjoni, Herpes orali	-
<i>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</i>	+Newtropenija, +Lewkopenija, +Anemija, +Deni newtropeniku, Tromboċitopenija	Depressjoni tal-mudullun, +Newtropenija bid-deni	-
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	Sensittività eċċessiva	-
<i>Disturbi fil-metabolizmu u</i>	Tnaqqis fl-aptit	Ipokalimja, Iponatrimja,	-

Sistema tal-ġisem	Komuni hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Rari/Rari hafna (Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)
<i>n-nutrizzjoni</i>		Ipomagnesimja, Ipokalċimja, Iperglicemija	
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	-	Disturbi fl-irqad, Ansjetà	-
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Parasteżija, Disasteżija, Newropatija periferali, Newropatija sensorjali periferali, Disgewżja, Uġiġh ta' ras	Newrotossicità, Tregħid, Nevralġija, Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, Ipoestesija	-
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	Żieda fid-dmugħ	Disturbi fil-vista, Ġhajn tinħass xotta, Uġiġh fl-ġhajn, Indeboliment fil-vista, Vista mċajpra	-
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	Tinnitus, Ipoakusis	-
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	Fibrillazzjoni atrijali, Iskemija/infart kardijaku	-
<i>Disturbi vaskulari</i>	Edima fir-riglejn, Pressjoni għolja, ⁺ Embolizmu u trombożi	Fwawar, Pressjoni baxxa, Kriżi ipertensiva, Fwawar, Infjammazzjoni fil-vini	-
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Uġiġh fil-grizmejn, Disasteżija tal-faringi	Sulluzzu, Uġiġh faringolarinġali, Disfonija	-
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Stitikezza, Dispepsja	Emorraġija fl-apparat gastrointestinali ta' fuq, Ulċerazzjoni fil-halq, Gastrite, Distensjoni addominali, marda tarifluss gastro-osofofagali, Uġiġh fil-halq, Disfaġija, Emorraġija mir-rektum, Uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, Disestesija orali, parestesija orali, Ipoestesija, Skomdu addominali	-
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Funzjoni epatika mhux normali	-
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	Alopeċja, Disturb fid-dwiefer	Iperidrosi, Raxx b'eritema, Urtikarja, Tgħereq hafna matul il-lejl	-
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Mijaġġja, Artralġja, Uġiġh fl-estremittajiet	Uġiġh fix-xedaq, Spażmi fil-muskoli, Trismus,	-

Sistema tal-gisem	Komuni hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Rari/Rari hafna (Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)
		Indebboliment muskolari	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	-	Ematurja, Proteina fl-awrina, Tnaqqis fit-tnehhija tal-kreatinina mill-kliewi, Disurja	Insufficjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni (rari)
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>	Deni, Debbulizza, ⁺ Letarġija, Intolleranza għat-temperatura	Infjammazzjoni fil-mukoża, Uġigh fid-dirghajn jew/u fir-riglejn, Uġigh, Rogħda ta' bard, Uġigh fis-sider, Marda bħall-infulwenza, ⁺ Deni, Reazzjoni relatata mal-infuzjoni, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Uġigh fis-sit tal-infuzjoni, Uġigh fis-sit tal-injezzjoni	-
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>	-	Kontużjoni	-

⁺Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq ADRs ta' kull grad. Għal termini mmarkati b'⁺⁺', l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq ADRs ta' grad 3-4. L-ADR huma mizjuda skont l-ogħla incidenza osservata f' wiehed mill-provi ta' tahlita maġġuri.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

HFS (ara sezzjoni 4.4)

Għad-doża ta' 1,250 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fi għranet 1 sa 14 kull 3 ġimgħat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 53 % sa 60 % fil-provi ta' monoterapija b'capecitabine (inkluż studji b'terapija awziljarja f'kanċer tal-kolon, trattament ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum, u trattament tal-kanċer tas-sider) u kienet osservata frekwenza ta' 63 % fil-grupp ta' capecitabine/docetaxel għat-trattament ta' kanċer metastatiku tas-sider. Għad-doża ta' 1,000 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fi għranet 1 sa 14 kull 3 ġimgħat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 22 % sa 30 % f'terapija kombinata ta' capecitabine.

Meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'taġhrif minn aktar minn 4,700 pazjent ittrattati b'capecitabine bhala monoterapija jew capecitabine flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapiji differenti f'indikazzjonijiet multipli (kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, tal-istonku u tas-sider) wriet li HFS (kull grad) sehhet f'2,066 (43 %) pazjent wara hin medjan ta' 239 [95 % CI 201, 288] ġurnata wara l-bidu tat-trattament b'capecitabine. Fl-istudji kollha kombinati, l-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' zieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS: zieda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, tnaqqis fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*kg), zieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimgħat, zieda fit-tul ta' trattament taht studju (ġimgħat), żjieda fl-età (b'żjiediet ta' 10 snin), sess femminili, u Grupp tal-Onkologija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status fil-linja bazi tajjeb (0 kontra ≥ 1).

Dijarea (ara sezzjoni 4.4)

Capecitabine jista' jinduċi l-okkorrenza ta' dijarea, li kienet osservata f'sa 50 % tal-pazjenti.

Ir-riżultati ta' meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'taġhrif minn aktar minn 4,700 pazjent ittrattati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, l-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod

statistikament sinifikanti ma' zieda fir-riskju ta' żvilupp ta' dijarea: zieda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, zieda fit-tul ta' trattament taht studju (gimghat), zieda fl-età (b'żjidiet ta' 10 snin), u sess femminili. Il-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' tnaqqis fir-riskju ta' żvilupp ta' dijarea: zieda fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*kg) u zieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt gimghat.

Kardjotossicità (ara sezzjoni 4.4)

Barra mill-ADRs deskritti f'Tabelli 4 u 5, ibbażat fuq analiżi globali minn tagħrif dwar is-sigurtà klinika minn 7 provi kliniċi li kienu jinkludu 949 pazjent (2 provi kliniċi ta' fażi III u 5 ta' fażi II f'kanċer metastatiku tal-kolorektum u kanċer metastatiku tas-sider), l-ADRs li ġejjin, b'incidENZA ta' inqas minn 0.1 %, kienu assoċjati mal-użu ta' capecitabine bħala monoterapija: kardjomijopatiya, insuffiċjenza kardijaka, mewt f'daqqa, u ekstrasistoli ventrikulari.

Enċefalopatiya

Barra mill-ADRs deskritti fit-Tabelli 4 u 5, u bbażat fuq analiżi globali minn tagħrif kliniku dwar is-sigurtà minn 7 provi kliniċi, enċefalopatiya wkoll kienet assoċjata mal-użu ta' capecitabine bħala monoterapija b'incidENZA ta' inqas minn 0.1 %.

Esponiment għal pilloli mfarrka jew maqsuma ta' capecitabine

F'każ ta' esponiment għal pilloli mfarrka jew maqsuma ta' capecitabine, ġew irrappurtati r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġejjin: irritazzjoni fl-għajnejn, nefha fl-għajnejn, raxx tal-ġilda, uġiġh ta' ras, parestesija, dijarea, tqalligh, irritazzjoni gastrika, u rimettar.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2)

Analiżi ta' tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti b'età ta' ≥ 60 sena ttrattati b'monoterapija ta' capecitabine u analiżi ta' pazjenti ttrattati b'terapija mħalta ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel uriet zieda fl-incidENZA ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 u 4 u ta' reazzjonijiet avversi serji relatati mat-trattament meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' < 60 sena. Barra dan, pazjenti b'età ta' ≥ 60 sena ttrattati b'capecitabine flimkien ma' docetaxel kellhom irtirar aktar kmieni mit-trattament minhabba reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' < 60 sena.

Ir-riżultati ta' meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4,700 pazjent ittrattati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, zieda fl-età (b'żjidiet ta' 10 snin) kienet assoċjata b'mod statistikament sinifikanti ma' zieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS u dijarea u ma' riskju mnaqqas ta' żvilupp ta' newtopenija.

Sess

Ir-riżultati ta' meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4,700 pazjent ittrattati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, sess femminili kienet assoċjata b'mod statistikament sinifikanti ma' zieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS u dijarea u ma' riskju mnaqqas ta' żvilupp ta' newtopenija.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.2)

Analiżi ta' tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' capecitabine (kanċer tal-kolon u tar-rektum) u b'indeboliment tal-kliwi fil-linja bazi, uriet zieda fl-incidENZA ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 u 4 relatati mat-trattament meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali (36 % f'pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliwi $n = 268$, vs. 41 % f'indeboliment ħafif $n = 257$ u 54 % f'indeboliment moderat $n = 59$, rispettivament) (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment moderat fil-funzjoni renali wrew zieda fir-rata ta' tnaqqis fid-doża (44 %) vs. 33 % u 32 % f'pazjenti bl-ebda indeboliment jew indeboliment ħafif tal-kliwi, u zieda ta' rtirar kmieni mit-trattament (rtirar ta' 21 % waqt l-ewwel żewġ ċikli) vs. 5 % u 8 % f'pazjenti bl-ebda indeboliment jew indeboliment moderat tal-kliwi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Is-sintomi ta' doża eċċessiva akuta jinkludu tqalligh, rimettar, dijarea, mukożite, irritazzjoni gastrointestinali u fsada, u depressjoni tal-mudullun. L-immaniġġjar mediku ta' doża eċċessiva għandu jinkludi interventi mediċi u terapewtiċi tas-soltu u li huma maħsuba biex jikkoreġu is-sintomi kliniċi preżenti u biex jevitaw il-kumplikazzjoniet possibbli tagħhom.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Analogi tal-pyrimidine, sustanzi antineoplastiċi Kodiċi ATC: L01BC06

Capecitabine huwa fluoropyrimidine carbamate mhux ċitotossiku, li jiffunzjona bħala prekursor mogħti mill-ħalq tal-parti tal-molekola ċitotossika 5-FU). Capecitabine huwa attivat permezz ta' diversi passi enzimatiċi (ara sezzjoni 5.2). L-enzima involuta fil-bidla finali għal 5-FU, thymidine phosphorylase (ThyPase), tinstab f'tessuti bit-tumur, iżda wkoll f'tessuti normali, għalkemm is-soltu fl-livell aktar baxx. F'mudelli tax-xenograft ta' kanċer uman, capecitabine wera effett sinergistiku meta jittiehed flimkien ma' docetaxel, li jista' jkun relatat maż-żieda ta' ThyPase minn docetaxel.

Hemm evidenza li l-metaboliżmu ta' 5-FU fis-sensiela ta' reazzjonijiet anaboliċi jwaqqaf ir-reazzjoni tal-methylation ta' deoxyuridylic acid għal thymidylic acid, u b'hekk jinterferixxi mas-sintesi ta' deoxyribonucleic acid (DNA). L-inkorporazzjoni ta' 5-FU twassal wkoll għall-inibizzjoni tas-sintesi ta' ribonucleic acid (RNA) u tal-proteini. Billi DNA u RNA huma essenzjali għad-diviżjoni u l-iżvilupp taċ-ċelluli, l-effett tal-5-FU jista' jkun li johloq defiċjenza ta' thymidine li tikkawża żvilupp żbilanċjat u l-mewt taċ-ċellula. L-effetti ta' nuqqas ta' DNA u RNA jidhru l-aktar fuq dawk iċ-ċelluli li jipproliferaw l-iżjed malajr u li jimmetabolizzaw 5-FU b'rata aktar mgħaġġla.

Kanċer fil-kolon u kanċer fil-kolon u fir-rektum

Monoterapija b'capecitabine f'kanċer awziljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika multiċentrali ta' fażi III, b'pazjenti magħżula b'mod każwali b'kanċer fil-kolon fi stadju III (Dukes C) u b'kontrolli jissapportja l-użu ta' capecitabine għat-trattament awziljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (Studju XACT; M66001). F'din il-prova, 1,987 pazjent kienu magħżula b'mod każwali għat-trattament b'capecitabine (1,250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimgħatejn segwit minn perjodu ta' waqfien ta' ġimgħa u mogħti bħala ċikli ta' 3 ġimgħat għal 24 ġimgħa) jew 5-FU u leucovorin (program ta' Mayo Clinic: 20 mg/m² leucovorin fil-vini segwit minn 425 mg/m² 5-FU bolus fil-vini, mill-ewwel sal-ħames jum, kull 28 jum għal 24 ġimgħa). Capecitabine kien mill-inqas ekwivalenti għal 5-FU/LV fil-vini fis-sopravvivenza bla marda fil-protokoll għal kull popolazzjoni (hazard ratio 0.92; 95 % CI 0.80-1.06). Fil-popolazzjonijiet magħżula b'mod każwali kollha, testijiet għad-differenza ta' capecitabine vs 5-FU/LV fis-sopravvivenza bla marda u fis-sopravvivenza globali wrew hazard ratios ta' 0.88 (95 % CI 0.77 – 1.01; p = 0.068) u 0.86 (95 % CI 0.74 – 1.01; p = 0.060), rispettivament. Il-medjan tal-vista ta' wara fil-hin tal-analiżi kien 6.9 snin. F'analiżi Cox multivarjat, ipplanat minn qabel, kienet dimostrata is-superjorità ta' capecitabine meta mqabbel ma' 5-FU/LV bħala bolus. Il-fatturi li ġejjin kienu speċifikati minn qabel fil-pjan ta' analiżi statistika għall-inkluzjoni fil-mudell: età, hin mill-kirurgija sal-għażla każwali, sess, livelli ta' antiġen karċinoembrijoniku (CEA - *carcinoembryonic antigen*) fil-linja bażi, glandoli limfatiċi fil-linja bażi, u pajjiż. Fil-popolazzjoni li ntgħażlet kollha b'mod każwali, capecitabine ntwera li huwa superjuri għal 5-FU/LV għal sopravvivenza mingħajr il-marda (hazard ratio 0.849; 95 % CI 0.739 - 0.976; p = 0.0212), kif ukoll għal sopravvivenza totali (hazard ratio 0.828; 95 % CI 0.705 - 0.971; p = 0.0203).

Terapija ta' taħlita f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika multiċentrali, ta' fażi 3 f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III (Dukes C) li ntgħażlu b'mod każwali u b'kontrolli jsostni l-użu ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin (XELOX) għat-trattament awżiljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (studju NO16968). F'din il-prova, 944 pazjent kienu randomised għal ċikli ta' 3 ġimgħat għal 24 ġimgħa b'capecitabine (1,000 mg/m² darbtejn kuljum għall-ġimgħatejn segwit b'perijodu ta' mistrieħ ta' ġimgħa) flimkien ma' oxaliplatin (130 mg/m² infużjoni fil-vini fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel ġurnata kull 3 ġimgħat); 942 pazjent kienu magħżula b'mod każwali għall-bolus 5-FU u leucovorin. Fl-analizi primarja għal DFS fil-popolazzjoni ITT, XELOX intwera li huwa superjuri b'mod sinifikanti għal 5-FU/LV (HR= 0.80, 95 % CI=[0.69; 0.93]; p = 0.0045). Ir-rata ta' DFS ta' 3 snin kienet 71 % għal XELOX kontra 67 % għal 5-FU/LV. L-analizi għall-mira sekondarja ta' RFS issostni dawn ir-riżultati b'HR ta' 0.78 (95 % CI=[0.67; 0.92]; p = 0.0024) għal XELOX kontra 5-FU/LV. XELOX wera tendenza lejn OS superjuri b'HR ta' 0.87 (95 % CI=[0.72; 1.05]; p = 0.1486) li tirriżulta fi tnaqqis ta' 13 % fir-riskju ta' mewt. Ir-rata ta' OS ta' 5 snin kienet 78 % għal XELOX kontra 74 % għal 5-FU/LV. It-tagħrif tal-effikaċja huwa bbażat fuq medjan ta' żmien ta' osservazzjoni ta' 59 xahar għal OS u 57 xahar għal DFS. Fil-popolazzjoni ITT, ir-rata ta' rtirar minhabba avvenimenti avversi kienet oġhla fil-grupp ta' terapija kombinata XELOX (21 %) meta mqabbla ma' dik tal-grupp ta' 5-FU/LV bħala monoterapija (9 %).

Monoterapija b'capecitabine f'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum

Informazzjoni minn żewġ provi kliniċi kkontrollati ta' fażi 3 iddisinjati b'mod identiku, multicentrali u b'għażla każwali (SO14695; SO14796), jissapportjaw l-użu ta' capecitabine għat-trattament primarju ta' kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum. F'dawn il-provi, 603 pazjenti kienu magħżula b'mod każwali għat-trattament b'capecitabine (1,250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimgħatejn segwiti minn perijodu ta' ġimgħa ta' waqfien tat-trattament u mogħtija bħala ċikli ta' 3 ġimgħat). 604 pazjenti ġew randomised għat-trattament b'5-FU u leucovorin (kors ta' Mayo: 20 mg/m² leucovorin fil-vini segwit minn 425 mg/m² 5-FU bolus fil-vini, mill-ewwel sal-hames jum, kull 28 jum). Ir-rati oġġettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni magħżula b'mod każwali kollha (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 25.7 % (capecitabine) vs. 16.7 % (kors ta' Mayo); p < 0.0002. Iż-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 140 jum (capecitabine) vs. 144 jum (kors ta' Mayo). Is-sopravivenza medja kienet ta' 392 jum (capecitabine) vs. 391 jum (kors ta' Mayo). Bhalissa, l-ebda informazzjoni komparattiva ma hi disponibbli dwar monoterapija b'capecitabine f'kanċer tal-kolon u tar-rektum f'paragun mal-ewwel għażla ta' trattament ta' mediċini li jittiehdu flimkien.

Terapija ta' taħlita għat-trattament ippreferut ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Tagħrif minn studju kliniku multiċentrali, b'pazjenti magħżula b'mod każwali u b'kontrolli ta' fażi III (NO16966) isostni l-użu ta' capecitabine f'taħlita ma' oxaliplatin jew f'taħlita ma' oxaliplatin u bevacizumab għat-trattament ippreferut ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. L-istudju kien fih żewġ partijiet: il-parti tal-bidu b'żewġ gruppi fejn 634 pazjent kienu randomised għal żewġ gruppi ta' trattament differenti, inkluż XELOX jew FOLFOX-4, u l-parti ta' 2 x 2 fatturi ta' wara fejn 1,401 pazjent kienu magħżula b'mod każwali għal erba' gruppi ta' trattament differenti, inkluż XELOX flimkien ma' placebo, FOLFOX-4 flimkien ma' placebo, XELOX flimkien ma' bevacizumab, u FOLFOX-4 flimkien ma' bevacizumab. Ara tabella 6 għall-korsijiet ta' trattament.

Tabella 6 Korsijiet ta' trattament fl-istudju NO16966 (mCRC)

	Trattament	Doża tal-Bidu	Skeda
FOLFOX-4 jew FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² fil-vini 2 hr	Oxaliplatin fl-Ewwel Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Leucovorin	200 mg/m ² fil-vini 2 hr	Leucovorin fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² fil-vini bolus, segwit minn 600 mg/ m ² fil-vini 22 hr	Bolus/injezzjoni fil-vini ta' 5-fluorouracil, kull wiehed fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Plaċebo jew Beverizumab	5 mg/kg fil-vini 30 - 90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimagħtejn
XELOX jew XELOX+ Beverizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² fil-vini 2 hr	Oxaliplatin fl-Ewwel Ġurnata, kull 3 ġimghat
	capecitabine	1,000 mg/m ² mill- ħalq darbtejn kuljum	capecitabine mill-ħalq darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn (segwit minn ġimgha wahda mingħajr trattament)
	Plaċebo jew Beverizumab	7.5 mg/kg fil-vini 30 - 90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel XELOX, kull 3 ġimghat
5-Fluorouracil: Injezzjoni bolus fil-vini immedjatament wara leucovorin			

F'paragun globali ntwerha li l-gruppi li fihom XELOX ma kienux inferjuri meta mqabbla ma' gruppi li fihom FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) fil-popolazzjoni ta' pazjenti eligibbli u tal-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati (ara tabella 7). Ir-rizultati jindikaw li XELOX huwa ekwivalenti għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza globali (ara tabella 7). Paragun ta' XELOX u bevacizumab kontra FOLFOX-4 u bevacizumab kien analiżi esploratorju speċifikat minn qabel. F'dan il-paragun ta' sottogrupp ta' trattament, XELOX u bevacizumab kien simili meta mqabbel ma' FOLFOX-4 u bevacizumab f'termini ta' PFS (hazard ratio 1.01; 97.5 % CI 0.84 - 1.22). Il-medjan tal-vista ta' wara fil-hin tal-analiżi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata kien ta' sena punt hamsa; tagħrif minn analiżi wara sena oħra ta' visti ta' wara huwa nkluż ukoll f'tabella 7. Madankollu, l-analiżi tal-PFS wara t-trattament ma kkonfermatx ir-rizultati tal-analiżi ġenerali tal-PFS u tal-OS: il-hazard ratio ta' XELOX kontra FOLFOX-4 kien ta' 1.24 b'97.5 % CI 1.07 - 1.44. Ghalkemm analiżi tas-sensittività juri li differenza fl-iskeda tal-kors u fil-hinijiet tal-istima tat-tumur ikollhom impatt fuq l-analiżi tal-PFS wara t-trattament, ma nstabitx spjegazzjoni kompleta għal dan ir-rizultat.

Tabella 7 Rizultati importanti tal-effikaċja għall-analizi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' studju NO16966

ANALIŻI PRIMARJA			
	XELOX/ XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N = 967; ITT**: N = 1,017)	FOLFOX-4/ FOLFOX-4+P /FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1,017)	
Popolazzjoni	Hin medjan sal-avveniment (ġranet)		HR (97.5 % CI)
Parametru: Sopravivenza mingħajr progressjoni			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
Parametru: Sopravivenza globali			
EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)
SENA OHRA TA' VISTI TA' WARA			
Popolazzjoni	Hin medjan sal-avveniment (Ġranet)		HR (97.5 % CI)
Parametru: Sopravivenza mingħajr progressjoni			
EPP	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ITT	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
Parametru: Sopravivenza globali			
EPP	600	594	1.00 (0.88; 1.13)
ITT	602	596	0.99 (0.88; 1.12)

*EPP=popolazzjoni ta' pazjenti eliġibbli; **ITT=popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati

Fi studju randomised u kkontrollat ta' fazi III (CAIRO), kien studjat l-effett tal-użu ta' capecitabine b' doża tal-bidu ta' 1,000 mg/m² għal ġimgħat kull 3 ġimgħat flimkien ma' irinotecan għat-trattament primarju ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. 820 pazjent kienu randomised biex jirċievu trattament sekwenzjali (n = 410) jew trattament kkombinat (n = 410). Trattament sekwenzjali ikkonsista minn capecitabine (1,250 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) bhala trattament primarju, irinotecan (350 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bhala trattament sekondarju, u tahlita ta' capecitabine (1,000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) ma' oxaliplatin (130 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bhala trattament terzjarju. It-trattament kombinat ikkonsista minn capecitabine (1,000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) flimkien ma' irinotecan (250 mg/m² fl-ewwel ġurnata) (XELIRI) bhala trattament primarju u capecitabine (1,000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) u oxaliplatin (130 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bhala trattament sekondarju. Iċ-ċikli kollha ta' trattament ingħataw f'intervalli ta' 3 ġimgħat. Fit-trattament primarju l-medjan tal-PFS fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati kien ta' 5.8 xhur (CI ta' 95 % 5.1 — 6.2 xhur) għall-monoterapija b'capecitabine u 7.8 xhur (CI ta' 95 % 7.0 - 8.3 xhur; p = 0.0002) għal XELIRI. Madankollu dan kien assoċjat ma' inċidenza akbar ta' tossiċità gastrointestinali u newtrogenija waqt trattament primarju b'XELIRI (26 % u 11 % għall XELIRI u capecitabine bhala trattament primarju rispettivament).

XELIRI ġie mqabbel ma' 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) fi tliet studji randomised f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. Il-korsijiet ta' XELIRI kienu jinkludu capecitabine 1,000 mg/m² darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 ta' ċiklu ta' 3 ġimgħat flimkien ma' irinotecan 250 mg/m² f'jum 1. Fl-akbar studju (BICC-C), il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu open label FOLFIRI (n = 144), 5-FU bhala bolus (mIFL) (n = 145) jew XELIRI (n = 141) u barra dan kienu randomised biex jirċievu trattament double-blind b'celecoxib jew placebo. PFS medjana kienet ta' 7.6 xhur għal FOLFIRI, 5.9 xhur għal mIFL (p = 0.004 għall-paragun ma' FOLFIRI), u 5.8 xhur għal XELIRI (p = 0.015). OS medjana kienet ta' 23.1 xhur għal FOLFIRI, 17.6 xhur għal mIFL (p = 0.09), u 18.9 xhur għal XELIRI (p = 0.27). Pazjenti ttrattati b'XELIRI kellhom tossiċità gastrointestinali eċċessiva meta mqabbla ma' FOLFIRI (dijarea 48 % u 14 % għal XELIRI u FOLFIRI rispettivament).

Fl-istudju EORTC il-pazjent kienu randomised biex jirċievu open label FOLFIRI (n = 41) jew XELIRI (n = 44) b'randomisation addizzjonali għal trattament double-blind b'celecoxib jew placebo. Iż-żmien medjan ta' PFS u ta' sopravivenza globali (OS - *overall survival*) kienu iqsar għal XELIRI kontra FOLFIRI (PFS ta' 5.9 kontra 9.6 xhur u OS ta' 14.8 kontra 19.9 xhur), u barra dan kienu rrapportati

rati eċċessivi ta' dijarea f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ta' XELIRI (41 % XELIRI, 5.1 % FOLFIRI).

Fl-istudju ppubblikat minn Skof et al, il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu FOLFIRI jew XELIRI. Ir-rata ta' rispons globali kienet ta' 49 % fil-grupp ta' XELIRI u ta' 48 % fil-grupp ta' FOLFIRI (p = 0.76). Fl-aħħar tat-trattament, 37 % tal-pazjenti fil-grupp ta' XELIRI u 26 % tal-pazjenti fil-grupp ta' FOLFIRI kienu mingħajr evidenza tal-marda (p = 0.56). It-tossiċità kienet simili bejn it-trattamenti bl-eċċezzjoni ta' newtopenija li kienet irrappurtata b'mod aktar komuni f'pazjenti ttrattati b' FOLFIRI.

Montagnani et al użaw ir-riżultati mit-tliet studji ta' fuq biex jipprovdu analiżi globali tal-istudji randomised li qabblu korsijiet ta' trattament ta' FOLFIRI u XELIRI fit-trattament ta' mCRC. Tnaqqis sinifikanti fir-riskju ta' progressjoni kien assoċjat ma' FOLFIRI (HR, 0.76; CI ta' 95 %, 0.62-0.95; P < 0.01), riżultat parzjalment ikkawżat minn tolleranza baxxa għall-korsijiet ta' XELIRI użati.

Data minn studju kliniku randomised (Souglakos et al, 2012) li qabbel FOLFIRI + bevacizumab ma' XELIRI + bevacizumab ma wriet l-ebda differenzi sinifikanti fil-PFS jew OS bejn it-trattamenti. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu FOLFIRI flimkien ma' bevacizumab (Grupp-A, n = 167) jew XELIRI flimkien ma' bevacizumab (Grupp-B, n = 166). Għall-Grupp B, il-kors ta' XELIRI uża capecitabine 1,000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata + irinotecan 250 mg/m² fl-ewwel ġurnata. Il-PFS medjana kienet ta' 10.0 u 8.9 xhur; p = 0.64, is-sopravivenza globali kienet ta' 25.7 u 27.5 xhur; p = 0.55 u r-rati ta' rispons kienu ta' 45.5 u 39.8 %; p = 0.32 għal FOLFIRI-Bev u XELIRI-Bev, rispettivament. Pazjenti ttrattati b' XELIRI + bevacizumab irrappurtaw inċidenza oghla b'mod sinifikanti ta' dijarea, newtopenija bid-deni u reazzjonijiet tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn minn pazjenti ttrattati b' FOLFIRI + bevacizumab b'żieda sinifikanti fid-dewmien tat-trattament, tnaqqis fid-doża u twaqqif tat-trattament.

Data minn studju ta' fażi II, b'aktar minn ċentru wiehed, randomised u kkontrollat (AIO KRK 0604) issostni l-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 800 mg/m² għal ġimagħtejn kull 3 ġimghat flimkien ma' irinotecan u bevacizumab għat-trattament primarju ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. 120 pazjent kienu randomised għall-kors modifikat ta' XELIRI b'capecitabine (800 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu mingħajr trattament ta' 7 ijiem), irinotecan (200 mg/m² bhala infużjoni ta' 30 minuta f'jum 1 kull 3 ġimghat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bhala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimghat); 127 pazjent kienu randomised għat-trattament b'capecitabine (1,000 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu mingħajr trattament ta' 7 ijiem), oxaliplatin (130 mg/m² bhala infużjoni ta' sagħtejn f'jum 1 kull 3 ġimghat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bhala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimghat). Wara tul medju ta' segwitu għall-popolazzjoni tal-istudju ta' 26.2 xhur, risponsi għat-trattament kienu kif hawn taħt:

Tabella 8 Riżultati ewlenin tal-effikaċċja għall-istudju AIO KRK

	XELOX + bevacizumab (ITT: N = 127)	XELIRI <i>modifikat + bevacizumab</i> (ITT: N = 120)	Proporzjon ta' periklu <i>CI ta' 95 %</i> <i>Valur p</i>
Sopravivenza mingħajr progressjoni wara 6 xhur			
ITT	76 %	84 %	-
CI ta' 95 %	69 - 84 %	77 - 90 %	
Sopravivenza mingħajr progressjoni medjana			
ITT	10.4 xhur	12.1 xhur	0.93
CI ta' 95 %	9.0 - 12.0	10.8 - 13.2	0.82 - 1.07 P = 0.30
Sopravivenza globali medjana			
ITT	24.4 xhur	25.5 xhur	0.90
CI ta' 95 %	19.3 - 30.7	21.0 - 31.0	0.68 - 1.19 P = 0.45

Terapija ta' taħlita fit-trattament tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Tagħrif minn studju kliniku b'ħafna ċentri, b'għażla każwali ta' pazjenti u kontrolli ta' fażi III (NO16967) isostni l-użu ta' capecitabine f'taħlita ma' oxaliplatin għat-trattament tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. F'din il-prova, 627 pazjent b'karċinoma metastatika tal-kolorektum li rċewew trattament minn qabel b'irinotecan flimkien ma' kors ta' fluoropyrimidine bħala trattament primarju kienu magħzula każwalment għat-trattament b'XELOX jew FOLFOX-4. Għall-iskeda ta' dożaġġ ta' XELOX u FOLFOX-4 (mingħajr iż-żieda ta' placebo jew bevacizumab), irreferi għal tabella 6. Intwera li XELOX ma kienx inferjuri għal FOLFOX-4 f'termini ta' PFS fil-popolazzjoni skont protokoll u fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati (ara tabella 9). Ir-rizultati jindikaw li XELOX huwa ekwivalenti għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza globali (ara tabella 9). Il-medjan tal-vista ta' wara fil-hin tal-analiżi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati kien ta' 2.1 sena; tagħrif minn analiżi wara 6 xhur oħra ta' visti ta' wara wkoll huma inklużi f'tabella 9.

Tabella 9 Rizultati importanti tal-effikaċja għall-analiżi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' studju NO16967

ANALIŻI PRIMARJA			
	XELOX (PPP*: N = 251; ITT**: N = 313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
Popolazzjoni	Hin medjan sal-avveniment (ġranet)		HR (95 % CI)
Parametru: Sopravivenza mingħajr progressjoni			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parameter: Sopravivenza globali			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
6 XHUR OħRA TA' VISTI TA' WARA			
Popolazzjoni	Hin medjan sal-avveniment (ġranet)		HR (95 % CI)
Parametru: Sopravivenza mingħajr progressjoni			
PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parametru: Sopravivenza globali			
PPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

*PPP=popolazzjoni skont il-protokoll; **ITT= popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati.

Kanċer avanzat tal-istonku

Tagħrif minn prova klinika ta' fażi III multiċentrali, f'pazjenti b'kanċer avanzat tal-istonku li ntgħażlu b'mod każwali u b'kontrolli jissapportja l-użu ta' capecitabine għat-trattament primarju ta' kanċer avanzat tal-istonku (ML 17,032). F'din il-prova, 160 pazjent kienu magħzula b'mod każwali għat-trattament b'capecitabine (1,000 mg/m² darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn segwit minn perjodu ta' waqfien ta' 7 tjiem) u cisplatin (80 mg/m² bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn kull 3 ġimgħat). Total ta' 156 pazjent kienu randomised għat-trattament b'5-FU (800 mg/m² kuljum, infużjoni kontinwa fl-ewwel sal-ħames jum kull 3 ġimgħat) u cisplatin (80 mg/m² bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum, kull 3 ġimgħat). Capecitabine f'taħlita ma' cisplatin ma' kienx inferjuri għal 5-FU f'taħlita ma' cisplatin f'termini ta' PFS f'analiżi skont il-protokoll (hazard ratio 0.81; 95 % CI 0.63 - 1.04). Il-medjan tal-PFS kien ta' 5.6 xhur (capecitabine + cisplatin) versus 5.0 xhur (5-FU + cisplatin). Il-hazard ratio għat-tul tas-sopravivenza (sopravivenza totali) kien simili għall-hazard ratio tal-PFS (hazard ratio 0.85; 95 % CI 0.64 - 1.13). Il-medjan tat-tul tas-sopravivenza kien ta' 10.5 xhur (capecitabine + cisplatin) versus 9.3 xhur (5-FU + cisplatin).

Tagħrif minn studju ta' fażi III b'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali u multiċentrali li qabbel capecitabine ma' 5-FU u oxaliplatin ma' cisplatin f'pazjenti b'kanċer avanzat tal-istonku jissapportja l-użu ta' capecitabine bħala trattament primarju ta' kanċer avanzat tal-istonku (REAL-2). F'dan l-istudju, 1,002 pazjent kienu magħzula każwalment f'disinn fattorjali ta' 2 x 2 għal wiehed minn dawn l-erba' gruppi li ġejjin.

- ECF: epirubicin (50 mg/m² bhala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), cisplatin (60 mg/m² mogħti bhala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat) u 5-FU (200 mg/m² mogħti kuljum bhala infużjoni kontinwa permezz talinja ċentrali).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² bhala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), cisplatin (60 mg/m² mogħti bhala infużjoni fuq sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), u capecitabine (625 mg/m² darbtejn kuljum b' mod kontinwu).
- EOF: epirubicin (50 mg/m² bhala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), oxaliplatin (130 mg/m² mogħti bhala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), u 5-FU (200 mg/m² mogħti kuljum bhala infużjoni kontinwa permezz talinja ċentrali).
- EOX: epirubicin (50 mg/m² bhala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), oxaliplatin (130 mg/m² mogħti bhala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), u capecitabine (625 mg/m² darbtejn kuljum b' mod kontinwu).

L-analiżi ta' effikaċja primarja f'popolazzjoni skont il-protokoll wriet nuqqas ta' inferjorità fis-sopravivenza globali għal capecitabine vs korsijiet ibbażati fuq 5-FU (hazard ratio 0.86; 95 % CI 0.8 - 0.99) u għal oxaliplatin vs korsijiet ibbażati fuq cisplatin (hazard ratio 0.92; 95 % CI 0.80 - 1.1). Il-medjan tas-sopravivenza globali kien ta' 10.9 xhur f'korsijiet bbażati fuq capecitabine u 9.6 xhur f'korsijiet bbażati fuq 5-FU. Il-medjan tas-sopravivenza globali kien ta' 10.0 xhur f'korsijiet bbażati fuq cisplatin u 10.4 xhur f'korsijiet bbażati fuq oxaliplatin.

Capecitabine ntuża wkoll f'tahlita ma' oxaliplatin għat-trattament ta' kanċer avanzat tal-istonku. Studji b' monoterapija ta' capecitabine jindikaw li capecitabine għandu attività f' kanċer avanzat tal-istonku.

Kanċer tal-kolon, tal-kolorektum u kanċer avanzat tal-istonku: meta-analiżi

Meta-analiżi ta' sitt provi kliniċi (studji SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) isostnu is-sostituzzjoni ta' 5-FU minn capecitabine fi trattament waħdu u ta' tahlita f' kanċer gastrointestinali. L-analiżi globali tinkludi 3,097 pazjent ittrattati b' korsijiet li fihom capecitabine u 3,074 pazjent ittrattati b' korsijiet li fihom 5-FU. Iż-żmien medjan ta' sopravivenza globali kien 703 ijiem (95 % CI: 671; 745) f' pazjenti ttrattati b' korsijiet li fihom capecitabine u 683 jum (95 % CI: 646; 715) f' pazjenti ttrattati b' korsijiet li fihom 5-FU. Il-hazard ratio għas-sopravivenza globali kien 0.94 (95 % CI: 0.89; 1.00, p = 0.0489) u jindika li korsijiet li fihom capecitabine mhumiex inferjuri għall-korsijiet li fihom 5-FU.

Kanċer tas-sider

Terapija kombinata b' capecitabine u docetaxel f' kanċer avanzat lokalment jew metastatiku tas-sider

Tagħrif minn prova klinika waħda kkontrollata, multiċentrali u b' għażliet każwali ta' fażi III, tissapportja l-uża ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel għat-trattament ta' pazjenti b' kanċer tas-sider avanzat lokalment jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika, li tinkludi anthracycline. F' din il-prova, 255 pazjent ġew magħzula b' mod każwali għat-trattament b' capecitabine (1,250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perijodu ta' ġimgħa ta' waqfien tat-trattament, u docetaxel 75 mg/m² bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). 256 pazjent kienu magħzula b' mod każwali għat-trattament b' docetaxel waħdu (100 mg/m² bhala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet oġġla fil-grupp ta' trattament kombinat b' capecitabine u docetaxel (p = 0.0126). Is-sopravivenza medja kienet ta' 442 jum (capecitabine + docetaxel) vs. 352 jum (docetaxel waħdu). Ir-rati oġġettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni li ġiet magħzula każwalment (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 41.6 % (capecitabine + docetaxel) vs. 29.7 % (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iż-żmien għall-progressjoni tal-marda kien superjuri fil-grupp ta' trattament kombinat b' capecitabine u docetaxel (p < 0.0001). Iż-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 186 jum (capecitabine + docetaxel) vs. 128 jum (docetaxel waħdu).

Monoterapija b' capecitabine wara falliment ta' taxanes, kemjoterapija li fiha anthracycline, u għal dawk li terapija b' anthracycline mhix indikata

Tagħrif minn żewġ provi kliniċi, multicentre ta' fażi II jissapportjaw l-użu ta' monoterapija ta' capecitabine għat-trattament ta' pazjenti wara l-falliment ta' taxanes u kors ta' kemjoterapija li fiha anthracycline jew għal dawk il-pazjenti li għalihom it-trattament b'anthracycline mhux indikata. F'dawn il-provi, total ta' 236 pazjent kienu ttrattati b'capecitabine (1,250 mg/m² darbtejn kuljum għal gimgħtejn segwiti minn perijodu ta' waqfien tat-trattament ta' gimgħa). Ir-rati oġġettivi tar-respons totali (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 20 % (l-ewwel prova) u ta' 25 % (it-tieni prova). Iż-żmien medjan għall-progressjoni kien ta' 93 u 98 jum. Is-sopravivenza medjana kienet ta' 384 u 373 jum.

Indikazzjonijiet kollha

Meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4,700 pazjent ttrattati b'capecitabine bhala monoterapija jew capecitabine flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapiji differenti f'indikazzjonijiet multipli (kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, tal-istonku u tas-sider) wriet li pazjenti fuq capecitabine li żviluppaw HFS kellhom sopravivenza totali itwal meta mqabbel ma' pazjenti li ma' żviluppawx HFS: sopravivenza totali medjana 1,100 ġurnata (95 % CI 1,007;1,200) vs 691 ġurnata (95 % CI 638; 754) b'proporzjon ta' periklu ta' 0.61 (95 % CI 0.56; 0.66).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'capecitabine f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'adenokarcinoma tal-kolon u r-rektum, adenokarcinoma tal-istonku u karcinoma tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' capecitabine ġiet ikkalkulata fuq firxa ta' doża ta' 502 - 3,514 mg/m²/kuljum. Il-parametri ta' capecitabine, 5'-DFCR) u 5'-DFUR) mkejla fl-ewwel u fl-14-il jum kienu jixxiebħu. L-AUC ta' 5-FU kienet 30 % -35 % oghla fl-14-il jum. Tnaqqis fid-doża ta' capecitabine tnaqqas l-espożizzjoni sistematika għal 5-FU aktar minn proporzjonali mad-doża, minhabba farmakokinetika mhux linejari għall-metabolit attiv.

Assorbiment

Wara l-ghoti orali, capecitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv, segwit minn bidla estensiva għall-metaboliti, 5'-DFCR u 5'-DFUR. L-ghoti ma' l-ikel inaqqas ir-rata tal-assorbiment ta' capecitabine iżda jirriżulta biss f'effett minuri fuq l-AUC ta' 5'-DFUR, u fuq l-AUC tal-metabolit sussegwenti 5-FU. B'doża ta' 1,250 mg/m² fl-14-il jum bl-ghoti wara t-tehid tal-ikel, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max} f'µg/ml) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 u 5.46 rispettivament. Il-hin għall-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T_{max} f'sieġhat) kienu ta' 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 u 3.34. Il-valuri ta' AUC_{0-∞} f' µg•h/ml kienu ta' 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 u 36.3.

Distribuzzjoni

Studji *in vitro* dwar il-plażma umana wrew li capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR u 5-FU huma 54 %, 10 %, 62 % u 10 % mwahħla mal-proteini, prinċipalment mal-albumina.

Bijotrasformazzjoni

Capecitabine huwa immetabolizzat l-ewwel minn carboxylesterase epatika għal 5'-DFCR, li wara huwa mibdul fi 5'-DFUR minn cytidine deaminase, li jinsab prinċipalment fil-fwied u fit-tessuti bit-tumur. Wara sseħħ aktar attivazzjoni katalitika ta' 5'-DFUR minn ThyPase. L-enzimi involuti fl-attivazzjoni katalitika jinstabu f'tessuti tat-tumur iżda wkoll f'tessuti normali, għalkemm is-soltu f'livelli aktar baxxi. Il-biotrasformazzjoni enzimatika sekwenzjali ta' capecitabine għal 5-FU twassal għal koncentrazzjonijiet oghla f'tessuti tat-tumur. Fil-każ ta' tumuri tal-kolon u tar-rektum, il-biċċa l-kbira tal-produzzjoni ta' 5-FU tidher li hija lokalizzata f'ċelluli stromali tat-tumur. Wara l-ghoti ta' capecitabine mill-ħalq lill-pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum, il-proporzjon tal-koncentrazzjoni ta' 5-FU f'tumuri tal-kolon u tar-rektum għal tessuti fil-qrib kienet ta' 3.2 (li kienet tvarja minn 0.9 għal 8.0). Il-proporzjon ta' koncentrazzjoni ta' 5-FU fit-tumur għal plażma kienet ta' 21.4 (li kienet

tvarja minn 3.9 għal 59.9, n = 8) filwaqt li l-proporzjon f' tessuti f' saħħithom għal plazma kienet ta' 8.9 (li kienet tvarja minn 3.0 għal 25.8, n = 8). L-attività ta' ThyPase kienet imkejla u nstabet li kienet 4 darbiet iżjed f' tumor primarju tal-kolon u tar-rektum milli f' tessut normali fil-qrib. Skont studji immuno-istokimikali, jidher li l-biċċa l-kbira ta' ThyPase jinstab f' ċelluli stromali tat-tumur.

5-FU jkompli jiġi kkatabolizzat mill-enzima DPD għal dihydro-5-fluorouracil (FUH₂) li huwa hafna inqas tossiku. Dihydropyrimidinase jkisser iċ-ċirku ta' pyrimidine biex jipproduċi 5-fluoro-ureidopropionic acid (FUPA). Finalment, β-ureido-propionase jkisser FUPA għal FBAL li jitneħħa fl-awrina. L-attività ta' DPD hija l-pass li jillimita r-rata. Defiċjenza ta' DPD tista' twassal għal zieda fit-tossicità ta' capecitabine (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Eliminazzjoni

Il-*half-life* tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$ f' siegħat) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 u 3.23 rispettivament. Capecitabine u l-metaboliti tiegħu huma mneħħijin mill-ġisem l-aktar fl-awrina; 95.5 % tad-doża ta' capecitabine mogħtija huwa rkuprat fl-awrina. It-tneħħija fil-hmiegħ hija minima (2.6 %). Il-metabolit maġġuri mneħħi mill-ġisem fl-awrina huwa FBAL, li jirrappreżenta 57 % tad-doża mogħtija. Madwar 3 % tad-doża mogħtija titneħħa mill-ġisem fl-awrina mhix mibdula.

Terapija kombinata

Studji ta' fażi I biex jivvalutaw l-effett ta' capecitabine fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel jew ta' paclitaxel u viċversa ma wrew l-ebda effett minn capecitabine fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel jew ta' paclitaxel (C_{max} u AUC) u l-ebda effett minn docetaxel jew paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR.

Farmakokinetiċi f' popolazzjonijiet speċjali

Analizi farmakokinetika fuq il-popolazzjoni kienet magħmula wara t-trattament b' capecitabine f' 505 pazjenti b' kanċer tal-kolon u tar-rektum li nġhataw doża ta' 1,250 mg/m² darbtejn kuljum. Is-sess, il-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi fil-fwied fil-linja bazi, Karnofsky Performance Status, bilirubin totali, albumina fis-serum, aspartate-aminotransferase (ASAT) u alanine-aminotransferase (ALAT) ma kellhom l-ebda effett statistikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR, 5-FU u FBAL.

Pazjenti b' indeboliment tal-fwied minhabba metastasi fil-fwied

Skont studju farmakokinetiku f' pazjenti bil-kanċer, b' indeboliment tal-fwied hafif għal moderat minhabba metastasi fil-fwied, il-biodisponibilità ta' capecitabine u l-espożizzjoni għal 5-FU jistgħu jiżiedu meta mqabbla ma' pazjenti bl-ebda indeboliment tal-fwied. M'hemm l-ebda informazzjoni farmakokinetika fuq pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied.

Pazjenti b' indeboliment tal-kliwi

Ibbażat fuq studju tal-farmakokinetika f' pazjenti bil-kanċer b' indeboliment tal-kliwi hafif għal sever, m'hemm l-ebda evidenza ta' effett tat-tneħħija tal-kreatinina fuq il-farmakokinetika tal-medicina intatta u ta' 5-FU. It-tneħħija tal-kreatinina instabet li tinflwenza l-espożizzjoni sistematika għal 5'-DFUR (zieda ta' 35 % fl-AUC meta t-tneħħija tal-kreatinina tonqos b' 50 %) u għal FBAL (zieda ta' 114 % fl-AUC meta t-tneħħija tal-kreatinina tonqos b' 50 %). FBAL huwa metabolit mingħajr attività kontra l-proliferazzjoni.

Anzjani

Ibbażat fuq analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, li kienet tinkludi pazjenti b' firxa wiesa' ta' etajiet (minn 27 sa 86 sena) u li kienet tinkludi 234 (46 %) pazjent li kellhom iżjed minn 65 sena jew kellhom 65 sena, l-età m'għandha l-ebda influwenza fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR u 5-FU. L-AUC ta' FBAL żdiedet mal-età (20 % zieda fl-età tirriżulta f' zieda ta' 15 % fl-AUC ta' FBAL). Din iż-zieda aktarx li hija minhabba tibdil fil-funzjoni renali.

Fatturi etniċi

Wara l-ġħoti mill-ħalq ta' 825 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum għal 14-il jum, pazjenti Ġappuniżi (n = 18) kellhom C_{max} għal capecitabine madwar 36 % inqas u AUC 24 % inqas minn pazjenti

Kawkasi (n = 22). Pazjenti Ġappuniżi kellhom ukoll C_{max} għal FBAL 25 % inqas u AUC 34 % inqas minn pazjenti Kawkasi. Ir-rilevanza klinika ta' dawn id-differenzi mhijiex magħrufa. L-ebda differenzi sinifikanti ma sehhew fl-espożizzjoni għal metaboliti oħra (5'-DFCR, 5'-DFUR, u 5-FU).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti, l-ghoti kuljum ta' capecitabine mill-halq lil xadini cynomolgus u ġrieden, iproduċew effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinali, limfatika u emopoetika, tipika għal fluoropyrimidines. Dawn it-tossiċitajiet kienu riversibbli. Tossiċità tal-ġilda, karatterizzata minn tibdil deġenerattiv/rigressiv, kienet osservata b'capecitabine. Capecitabine kien nieqes minn toossiċitajiet epatiċi u tas-CNS. Tossiċità kardjovaskulari (eż. titwil tal-intervall tal-QT u PR) setgħet tiġi osservata f'xadini cynomolgus wara l-ghoti fil-vini (100 mg/kg) iżda mhux wara dozi ripetuti mill-halq (1,379 mg/m²/kuljum).

Studju ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità fil-ġrieden ma pproduċa l-ebda evidenza ta' karċinogeniċità minn capecitabine.

Waqst studji standard dwar il-fertilità, indeboliment fil-fertilità ġiet osservata fi ġrieden femminili li kienu qed jingħataw capecitabine; madankollu, dan l-effett kien riversibbli wara perjodu mingħajr medicina. Barra minn hekk, waqt studju ta' 13-il ġimgha, tibdil atrofik u deġenerattiv sehh f'organi riproduttivi ta' ġrieden maskili; madankollu dawn l-effetti kienu riversibbli wara perjodu mingħajr medicina (ara sezzjoni 4.6).

Fi studji dwar l-embrijutossiċità u t-teratoġeniċità fil-ġrieden, kienu osservati żidiet fl-assorbiment tal-fetu u fit-teratoġeniċità relatati mad-doża. F'xadini, l-abort u l-mewt tal-embriju kienu osservati meta ntużaw dozi qawwija, iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġeniċità.

Capecitabine ma kienx mutageniku *in vitro* għall-batterji (test ta' Ames) jew għal ċelluli mammiferi (analizi ta' tibdil fil-ġeni tal-ħamster Ċiniz V79/HPRT). Madankollu, bħall-analogi ta' nucleoside oħra (i.e., 5-FU), capecitabine kien klastoġeniku f'limfociti umani (*in vitro*) u sehhet xejra pożittiva f'testijiet fuq il-mikronukleu tal-mudullun tal-ġrieden (*in vivo*).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Anhydrous lactose
Microcrystalline cellulose (E 460)
Croscarmellose sodium (E468)
Hypromellose (E464)
Magnesium stearate (E572)

Il-kisja tal-pillola

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose (E464)
Talc
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)

Capecitabine medac 300 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose (E464)
Talc
Titanium dioxide (E171)

Capecitabine medac 500 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose (E464)

Talc

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide aħmar (E172)

Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Aluminju/folji tal-aluminju

3 snin

Folji tal-PVC/PVdC/Aluminju

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aluminju/folji tal-aluminju

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Folji tal-PVC/PVdC/Aluminju

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30 °C.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-Aluminju/aluminju jew tal-PVC/PVdC/Aluminju.

Daqsijiet tal-pakkett: 28, 30, 56, 60, 84, 112 jew 120 pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Għandhom jiġu segwiti proċeduri għall-immaniġġar sigur ta' mediċini ċitotossiċi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/802/001-014

EU/1/12/802/015-028

EU/1/12/802/029-042

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Gunju 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pharmacare Premium Ltd
HHF 003, Hal Far Industrial Estate Birżebbuġa, BBG 3000
Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona
08040 Barcelona
Spanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg capecitabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll anhydrous lactose, ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Għall-folji tal-PVC/PVdC/Aluminju:
Tahżinx f' temperatura 'l fuq minn 30 °C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/802/001-014

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Capecitabine medac 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Capecitabine medac 150 mg pilloli
capecitabine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine medac 300 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg capecitabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll anhydrous lactose, ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Għall-folji tal-PVC/PVdC/Aluminju:
Tahżinx f' temperatura 'l fuq minn 30 °C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/802/015-028

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Capecitabine medac 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Capecitabine medac 300 mg pilloli
capecitabine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine medac 500 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg capecitabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll anhydrous lactose, ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Għall-folji tal-PVC/PVdC/Aluminju:
Tahżinx f' temperatura 'l fuq minn 30 °C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/802/029-042

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Capecitabine medac 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Capecitabine medac 500 mg pilloli
capecitabine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

medac GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksijin b'rita
Capecitabine medac 300 mg pilloli miksijin b'rita
Capecitabine medac 500 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Capecitabine medac u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Capecitabine medac
3. Kif għandek tiehu Capecitabine medac
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Capecitabine medac
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Capecitabine medac u għalxiex jintuża

Capecitabine medac jappartieni għall-grupp ta' medicini msejha "medicini ċitostatiċi", li jwaqqfu l-izvilupp taċ-ċelluli tal-kanċer. Capecitabine medac fih capecitabine, li huwa nnifsu mhuwiex medicina ċitostatika. Huwa biss wara li jiġi assorbit mill-ġisem li jinbidel f' medicina attiva kontra l-kanċer (aktar f'tessut tat-tumur milli f'tessut normali).

Capecitabine medac jintuża fit-trattament ta' kanċer tal-kolon, tar-rektum, tal-istonku jew tas-sider. Barra dan, Capecitabine medac jintuża biex jipprevjeni okkorrenza ġdida ta' kanċer tal-kolon wara t-tneħħija kollha tat-tumur permezz ta' kirurġija.

Capecitabine medac jista' jintuża waħdu jew f'tahlita ma' medicini oħra.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Capecitabine medac

Tihux Capecitabine medac

- jekk inti allergiku għal capecitabine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk taf li għandek allergija jew sensitività eċċessiva għal din il-medicina,
- jekk fil-passat kellek reazzjonijiet allergiċi għal terapija bi fluoropyrimidine (grupp ta' medicini kontra l-kanċer bħal fluorouracil),
- jekk inti tqila jew qed tredda',
- jekk għandek livell baxx ħafna ta' ċelloli bojod jew ta' plejtlits fid-demm (lewkopenija, newtrogenija jew tromboċitopenija),
- jekk għandek problemi serji fil-fwied jew fil-kliewi,
- jekk taf li m'għandek l-ebda attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (defiċjenza totali ta' DPD),
- jekk qed tiġi ttrattat issa jew kont ittrattat fl-aħħar 4 ġimgħat b'brivudine bħala parti minn terapija għal herpes zoster (gidri r-riħ jew ħruq ta' Sant'Antnin).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Capecitabine medac

- jekk taf li għandek defiċjenza parzjali fl-attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD),
- jekk għandek membru tal-familja b' defiċjenza parzjali jew totali tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD),
- jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi,
- jekk għandek jew kellek problemi tal-qalb (pereżempju taħbita tal-qalb irregolari jew uġiġħ f' sidrek, fix-xedaq jew f' dahrek, ikkawżat minn sforz fiziku u minhabba problemi bil-fluss tad-demmm lejn il-qalb),
- jekk għandek mard fil-moħħ (pereżempju, kanċer li jkun infirex għall-moħħ) jew ħsara fin-nervi (newropatija),
- jekk għandek zbilanċ fil-kalċju (muri f' testijiet tad-demmm),
- jekk għandek id-dijabete,
- jekk ma tistax iżzomm ikel jew ilma f' ġismek minhabba tqalligh u rimettar sever,
- jekk għandek ftit wisq jew iżżejjed joni fid-demmm tieghek (zbilanċ tal-elettroliti, muri f' test),
- jekk għandek id-dijarea,
- jekk int jew sirt deidrat,
- jekk għandek ftit wisq jew iżżejjed joni fid-demmm tieghek (zbilanċ tal-elettroliti, muri f' test),
- jekk għandek storja ta' problemi fl-għajnejn għandu mnejn ikollok bżonn aktar monitoraġġ ta' għajnejk,
- jekk għandek reazzjoni severa tal-ġilda.

Defiċjenza ta' DPD

Id-defiċjenza ta' DPD hija kundizzjoni ġenetika li normalment ma tkunx assoċjata ma' problemi tas-saħħa ħlief jekk tiehu ċerti mediċini. Jekk għandek defiċjenza ta' DPD u tiehu Capecitabine medac, ikollok riskju akbar ta' effetti sekondarji severi (imnizzla taħt sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli). Hu rrakkomandat li tiġi ttestjat għal defiċjenza ta' DPD qabel tibda t-trattament. Jekk m'għandek l-ebda attività tal-enzima, m'għandekx tiehu Capecitabine medac. Jekk għandek attività tal-enzima mnaqqsa (defiċjenza parzjali) it-tabib tieghek jista' jagħmillek riċetta għal doża aktar baxxa. Jekk ikollok riżultati negattivi għat-test tad-defiċjenza ta' DPD, xorta jista' jkun hemm effetti sekondarji li huma severi u ta' theddida għall-hajja.

Tfal u adolexxenti

Capecitabine medac mhux indikat fit-tfal u l-adolexxenti. Taghtix Capecitabine medac lil tfal u adolexxenti.

Mediċini oħra u Capecitabine medac

Qabel il-bidu tat-trattament, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan huwa importanti ħafna, għax it-tehid ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess hin jista' jsaħħah jew idgħajjef l-effett tal-mediċini.

M'għandekx tiehu brivudine (mediċini antivirali għat-trattament tal-ħruq ta' Sant'Antnin jew tal-ġidri r-riħ) fl-istess waqt ma' trattament b'capecitabine (inkluz waqt kwalunkwe perjodi ta' mistrieħ, meta ma tkunx qed tiehu pilloli ta' capecitabine).

Jekk hadt brivudine trid tistenna mill-inqas 4 ġimghat wara li twaqqaf brivudine qabel ma tibda tiehu capecitabine. Ara wkoll is-sezzjoni "Tihux Capecitabine medac".

Barra minn hekk, hemm bżonn li toqgħod attent b' mod speċjali jekk inti qed tiehu xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- mediċini għall-gotta (allopurinol),
- mediċini biex traqqaq id-demmm (coumarin, warfarin),
- mediċini għall-aċċessjonijiet jew għar-roghda (phenytoin),
- interferon alpha,

- radjuterapija u ċerti mediċini użati għat-trattament tal-kanċer (aċidu foliniku, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan),
- mediċini użati biex jitrattaw defiċjenza ta' folic acid.

Capecitabine medac ma' ikel u xorb

Għandek tieġu Capecitabine medac mhux aktar tard minn 30 minuta wara l-ikel.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieġu din il-mediċina. M'għandekx tieġu Capecitabine medac jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila.

M'għandekx tredda' jekk qed tieġdu Capecitabine medac u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Capecitabine medac u għal 6 xhur wara l-aħħar doża.

Jekk inti pazjent raġel u s-sieħba tiegħek tista' tohroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Capecitabine medac u għal 3 xhur wara l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

Capecitabine medac jista' jġieghlek thossok sturdut, imqalla' jew għajjen. Għalhekk huwa possibbli li Capecitabine medac jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Capecitabine medac fih lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieġu dan il-prodott mediċinali.

Capecitabine medac fih sodium

Din il- mediċina fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jġififeri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieġu Capecitabine medac

Dejjem għandek tieġu din il-mediċina skond il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Capecitabine medac għandu jġi preskritt biss minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' mediċini kontra l-kanċer.

It-tabib tiegħek se jippreskrivilek doża u kors ta' trattament li huwa adattat *għalik*. Id-doża ta' Capecitabine medac hija bbażata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Din tiġi kkalkulata mit-tul u l-piż tiegħek. Id-doża tas-soltu għall-adulti hija ta' 1,250 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem meħuda darbtejn kuljum (filghodu u filghaxija). Żewġ eżempji huma pprovuti hawnhekk: persuna li għandha piż tal-ġisem ta' 64 kg u tul ta' 1.64 m għandha erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 1.7 m² u għandha tieġu 4 pilloli ta' 500 mg u pillola ta' 150 mg darbtejn kuljum. Persuna li għandha piż tal-ġisem ta' 80 kg u tul ta' 1.80 m għandha erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 2.00 m² u għandha tieġu 5 pilloli ta' 500 mg darbtejn kuljum.

It-tabib tiegħek jgħidlek x'doża għandek bżonn tieġu, meta trid teħodha u għal kemm għandek bżonn teħodha.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tieġu tahlita ta' pilloli ta' 150 mg, ta' 300 mg u ta' 500 mg għal kull doża.

- Hu l-pilloli **filghodu u filghaxija** kif preskritt mit-tabib tiegħek.
- Hu l-pilloli fi żmien **30 minuta wara li tispieċa l-ikel** (kolazzjon u ikla ta' filghaxija) u **iblahhom shaħ mal-ilma. Tfarrakx u taqsamx il-pilloli. Jekk ma tistax tibra' l-pilloli Capecitabine medac shaħ, għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.**
- Huwa importanti li tieġu l-mediċina kollha tiegħek kif preskritt mit-tabib tiegħek.

Normalment, pilloli Capecitabine medac jittieħdu għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem (fejn ma jittieħdux pilloli). Dan il-perjodu ta' 21 ġurnata huwa ċiklu wieħed ta' trattament.

F'tahlita ma' mediċini oħra id-doża tas-soltu għall-aduti tista' tkun inqas minn 1,250 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem, u jista' jkollok bżonn tieħu l-pilloli fuq perjodu ta' hin differenti (e.ż. kujum, mingħajr perjodu ta' waqfien).

Jekk tieħu Capecitabine medac aktar milli suppost

Jekk tieħu aktar Capecitabine medac milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek milli-aktar fis possibbli qabel tieħu d-doża li jmiss.

Jista' jkollok l-effetti sekondarji li ġejjin jekk tieħu ħafna aktar capecitabine milli suppost, thossok jew tkun imdardar, dijarea, infjammazzjoni jew ulċerazzjoni tal-imsaren jew tal-ħalq, uġiħ jew fsada mill-intestin jew mill-istonku, jew depressjoni tal-mudullun (tnaqqis f'ċerti tipi ta' ċelloli tad-demm). Għid lit-tabib tiegħek milli-ewwel jekk thoss xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Jekk tinsa tieħu Capecitabine medac

Tiħux id-doża li nsejt tieħu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Minflok, kompli hu d-doži regolari tiegħek skont l-iskeda u hu l-parir tat-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Capecitabine medac

M'hemm l-ebda effetti sekondarji kkawżati minn waqfien tat-trattament b'Capecitabine. F'każ li inti qed tuża antikoagulant coumarin (li fihom pereżempju phenprocoumon), il-waqfien ta' capecitabine jista' jirrekjedi li t-tabib tiegħek ibiddel id-doża tal-antikoagulant tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

WAQQAF it-teħid ta' Capecitabine medac minnufih u ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehħ xi wieħed minn dawn is-sintomi:

- **Dijarea:** jekk ikollok zieda ta' 4 episodji jew aktar ta' purgar meta mqabbel mal-ippurgar normali tiegħek ta' kuljum jew kwalunkwe dijarea matul il-lejl.
- **Rimettar:** jekk tirremetti aktar minn darba f'perjodu ta' 24 siegħa.
- **Tqalligh:** jekk tifle l-aptit tiegħek, u l-ammont ta' ikel li tiekol kuljum huwa ħafna inqas minn dak tas-soltu.
- **Stomatite:** jekk ikollok uġiħ, ħmura, nefha jew ulċeri f'ħalqek u/jew fi grizmejk.
- **Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn:** jekk ikollok uġiħ, nefha, ħmura jew tingiz fl-idejn u/jew fis-saqajn.
- **Deni:** jekk ikollok temperatura ta' 38 °C jew iżjed.
- **Infezzjoni:** jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni kkawżati minn batterja jew virus, jew organiżmi oħra.
- **Uġiħ fis-sider:** jekk ikollok uġiħ lokalizzat fiċ-ċentru tas-sider, speċjalement jekk dan isehħ waqt eżerċizzju.
- **Sindrome ta' Stevens-Johnson:** jekk ikollok raxx juġġha ta' lewn aħmar jew jagħti fil-vjola li jinfirex u nfafet u/jew leżjonijiet oħra jibdeu jidhru fil-membrani mukuzi (eż. ħalq u xufftejn), b'mod partikolari jekk qabel kellek sensitività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorju (eż. bronkite) u/jew deni.

Jekk tilqagħlhom kmieni, dawn l-effetti sekondarji s-soltu jitjiebu fi żmien jumejn sa tlett ijiem wara t-twaqqif tat-trattament. Madankollu, jekk dawn l-effetti sekondarji jkomplu, ikkuntattja lit-tabib

tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik struzzjonijiet biex terġa' tibda t-trattament b' doża mnaqqsa.

Jekk ikollok stomatite severa (feriti f'halqek u/jew fil-gerżuma), infjammazzjoni tal-mukuża, dijarea, newtopenija (riskju akbar ta' infezzjonijiet), jew newtossiċità matul l-ewwel ċiklu tat-trattament, tista' tkun involuta defiċjenza ta' DPD (jekk joghġbok ara Sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet).

Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn tista' twassal għal telf tal-marki tas-swaba, li jista' jkollu impatt fuq l-identifikazzjoni tiegħek permezz ta' skan tal-marki tas-swaba.

Minbarra ta' fuq, meta Capecitabine medac jintuża waħdu, effetti sekondarji komuni hafna li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna minn kull 10 huma:

- uġiġħ addominali
- raxx, ġilda xotta jew ħakk tal-ġilda
- għeja
- telf tal-aptit (anoreksja)

Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jsiru severi; għalhekk, huwa importanti li **dejjem tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** meta tibda thoss xi effett sekondarju. It-tabib tiegħek jista' jagħtik istruzzjonijiet biex tnaqqas id-doża u/jew twaqqaf it-trattament b'Capecitabine medac temporanjament. Dan jgħin biex tnaqqas il-probabbiltà li l-effett sekondarju jkompli jew isir sever.

Effetti sekondarji oħra huma:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demem jew ta' ċelluli homor tad-demem (muri fit-testijiet)
- deidratazzjoni, telf tal-piż
- nuqqas ta' rqad (insomnja), depressjoni
- uġiġħ ta' ras, nġhas, sturdament, sensazzjoni abnormali fil-ġilda (tirziħ jew sensazzjoni ta' tneimmim), tibdil fit-togħma
- irritazzjoni fl-għajnejn, zieda fid-dmugh, ħmura fl-għajnejn (konguntivite)
- infjammazzjoni tal-vini (tromboflebite)
- qtugħ ta' nifs, fsada mill-immieher, sogħla, mnieher iqattar
- ponot tal-irjiħat jew infezzjonijiet oħra tal-erpete
- infezzjonijiet fil-pulmun jew fis-sistema tal-apparat respiratorju (eż. pulmonite jew bronkite)
- fsada mill-imsaren, stitikezza, uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome, indigestjoni, gass żejjed, ħalq xott
- raxx tal-ġilda, twaqqiġħ ħafif tax-xagħar (alopecja), ħmura fil-ġilda, ġilda xotta, ħakk (pruritus), telf ta' kulur fil-ġilda, telf tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda, problema fid-dwiefer
- sensazzjonijiet ta' tirziħ jew tingiz fil-ġilda
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dirgħajn u r-riġlejn (estremitajiet), fis-sider jew fid-dahar
- deni, nefha fid-dirgħajn u r-riġlejn, thossok ma tiflaħx
- problemi bil-funzjoni tal-fwied (murija fit-testijiet tad-demem) u zieda fil-bilirubina fid-demem (imnehħija mill-fwied)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- infezzjoni tad-demem, infezzjoni tal-apparat urinarju, infezzjoni tal-ġilda, infezzjonijiet fl-immieher u l-gerżuma, infezzjonijiet fungali (inklużi dawk tal-ħalq), influwenza, gastroenterite, axxess fis-snien
- għoqiedi taht il-ġilda (lipoma)
- tnaqqis fiċ-ċelloli tad-demem inklużi l-plejtlits, traqqiq tad-demem (murija fit-testijiet)
- allergija
- dijabete, tnaqqis tal-potassju fid-demem, nutrizzjoni ħażina, zieda tat-trigliceridi fid-demem
- stat konfużjonali, attackki ta' paniku, burdata depressa, tnaqqis fil-libido
- diffikultà biex titkellem, indeboliment tal-memorja, telf tal-koordinazzjoni tal-moviment, disturb fil-bilanċ, hass ħazin, ħsara fin-nervi (newropatija) u problemi bis-sensazzjoni

- viżjoni mċajpra jew doppja
- vertiġni, uġiġh fil-widnejn
- taħbita tal-qalb irregolari u palpatazzjonijiet (aritmiji), uġiġh fis-sider u attakk tal-qalb (infart)
- emboli ta' demm fil-vini l-fondi, pressjoni tad-demm għolja jew baxxa, fwawar tal-menopawsa, dirgħajn u riglejn keshin (estrematajiet), tikek vjola fil-ġilda
- emboli fil-vini fil-pulmun (embolizmu pulmonari), kollass tal-pulmun, sogħla bid-demm, azzma, qtugħ ta' nifs mal-eżerċizzju
- sadd fl-imsaren, akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-addome, infjammazzjoni tal-musrana ż-żghira jew il-kbira, l-istonku jew l-esofagu, uġiġh fin-naħa ta' isfel tal-addome, skumdità addominali, ħruq ta' stonku (rifluss ta' ikel mill-istonku), demm fl-ippurġar
- suffejra (sfura fil-ġilda u fl-ġhajnejn)
- ulċeri u nfafet fil-ġilda, reazzjoni tal-ġilda mad-dawl tax-xemx, hmura fil-pali tal-idejn, nefha jew uġiġh fil-wiċċ
- nefha jew ebusija fil-ġogi, uġiġh fl-ghadam, dgħufija jew ebusija fil-muskoli
- ġbir ta' fluwidu fil-kliewi, żieda fil-frekwenza li wiehed jagħmel l-awrina billejl, inkontinenza, demm fl-awrina, żieda fil-kreatinina fid-demm (sinjal ta' disfunzjoni tal-kliewi)
- fsada mhux tas-soltu mill-vagina
- nefha (edema), kesħa u tertir

Xi whud minn dawn l-effetti sekondarji huma aktar komuni meta capecitabine jintuza ma' mediċini oħra għat-trattament tal-kanċer. Effetti sekondarji oħra li deħru f'din is-sitwazzjoni huma dawn li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis tas-sodju, manjeżju jew kalċju fid-demm, żieda taz-zokkor fid-demm
- uġiġh fin-nervi
- żarżir jew żanzin fil-widnejn (tinnitus), telf tas-smiġh
- infjammazzjoni fil-vini
- sulluzzu, tibdil fil-vuċi
- uġiġh jew sensazzjoni mibdula/abnormali fil-halq, uġiġh fix-xedaq
- għaraq, għaraq billejl
- spażmu fil-muskoli
- diffikultà biex tagħmel l-awrina, demm jew proteini fl-awrina
- tbenġil jew reazzjoni fil-post tal-injezzjoni (ikkawżati minn mediċini mogħtija b'injezzjoni fl-istess hin)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- huma tidjiq jew imblokk tal-kanal tad-dmugh (stenosi tal-kanal tad-dmugh)
- insuffiċjenza tal-fwied
- infjammazzjoni li twassal għal disfunzjoni jew sadd fis-sekrezzjoni tal-bili (epatite kolestatika)
- bidliet speċifiċi fl-elettrokardjogramma (titwil tal-QT)
- ċerti tipi ta' aritmiji (inklużi fibrillazzjoni ventrikulari, torsade de pointes, u bradikardija)
- infjammazzjoni fl-ġhajnejn li tikkawża uġiġh fl-ġhajnejn u possibilment problemi fil-vista
- infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja ħomor bil-qoxra kkawżata minn marda fis-sistema immuni

Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- reazzjoni severa fil-ġilda bħal raxx fil-ġilda, ulċerazzjoni u nfafet li jistgħu jinvolvu ulċeri fil-halq, imnieher, ġenitali, idejn, saqajn u għajnejn (għajnejn ħomor u minfuhin)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħžen Capecitabine medac

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Għall-folji tal-aluminju-aluminju:

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Għall-folji tal-PVC/PVdC-aluminju:

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Capecitabine medac

- Is-sustanza attiva hi capecitabine.

Kull pillola miksija b'rita ta' 150 mg fiha 150 mg ta' capecitabine

Kull pillola miksija b'rita ta' 300 mg fiha 300 mg ta' capecitabine

Kull pillola miksija b'rita ta' 500 mg fiha 500 mg ta' capecitabine

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: anhydrous lactose, croscarmellose sodium (E468), hypromellose (E464), microcrystalline cellulose (E460), magnesium stearate (E572) – ara sezzjoni 2 “Capecitabine medac fih lactose”.

Kisja tal-pillola:

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E 172), talc

Capecitabine medac 300 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), talc

Capecitabine medac 500 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E 172), talc

Kif jidher Capecitabine medac u l-kontenut tal-pakkett

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ta' lewn isfar fl-aħmar ċar, ta' forma oblunga, bikonvessi, imnaqqxa bin-numru '150' fuq naħa u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

Capecitabine medac 300 mg pilloli miksija b'rita

Pillola bojod għal offwajt, ta' forma oblunga, bikonvessi, imnaqqxa bin-numru '300' fuq naħa u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

Capecitabine medac 500 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ta' lewn aħmar fl-isfar, ta' forma oblunga, bikonvessi, imnaqqxa bin-numru '500' fuq naħa u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

Capecitabine medac jiġi f'folji (Aluminju- Aluminju jew PVC/PVdC-Aluminju).
Kull pakkett fih 28, 30, 56, 60, 84, 112, jew 120 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

Manifattur

Pharmacare Premium Limited,

HHF 003, Hal Far Industrial Estate,

Birzebbugia, BBG 3000,

Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona

08040 Barcelona

Spanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.