

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine Teva 150 mg pilloli miksija b'rita  
Capecitabine Teva 500 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf  
Capecitabine Teva 150 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 15.6 mg lactose.

Capecitabine Teva 500 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 52.0 mg lactose.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Capecitabine Teva 150 mg pilloli miksija b'rita  
Il-pilloli miksija b'rita huma lewn il-ġilda, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat ovali, 11.5 mm x 5.4 mm b'iskrizzjoni "C" fuq naħa waħda u "150" fuq in-naħa l-oħra.

Capecitabine Teva 500 mg pilloli miksija b'rita  
Il-pilloli miksija b'rita huma lewn il-ġilda, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat ovali, 16.0 mm x 8.5 mm b'iskrizzjoni "C" fuq naħa waħda u "500" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Capecitabine Teva huwa indikat għat-treatment ta':

- għat-treatment awżiljarju ta' pazjenti wara kirurgija ta' kanċer tal-kolon ta' stadju III (stadu ta' Dukes' C) (ara sezzjoni 5.1).
- kanċer metastatiku tal-kolorektum (ara sezzjoni 5.1).
- treatment primarju ta' kanċer avanzat fl-istonku f'taħlita ma' programm ta' kura ibbażat fuq il-platinu (ara sezzjoni 5.1).
- flimkien ma' docetaxel (ara sezzjoni 5.1) għat-treatment ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi anthracycline.

- bhala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' taxanes u ta' kors ta' kemjoterapija li jkun fih anthracycline, jew għal dawk il-pazjenti li għalihom ma jistax jittkompla l-użu ta' anthracycline.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Capecitabine Teva għandu jiġi preskritt biss minn tobba kkwalfikati b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali anti-neoplastiċi. 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 mnaqqa skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem għad-doži tal-bidu ta' capecitabine ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> u 1000 mg/m<sup>2</sup> hma pprovduti f'tabelli 1 u 2 rispettivament.

### Pożoloġija

Pożoloġija 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 lokalment avvanzat jew li mmetastatizza hija ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> mogħtija darbtejn kuljum (fil-ghodu u fil-ghaxija; ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 2500 mg/m<sup>2</sup>) għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem. Trattament awżiljarju 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 800-1000 mg/m<sup>2</sup> meta mogħti darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, jew għal 625 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum meta mogħti b'mod kontinwu (ara sezzjoni 5.1). Għall-kombinazzjoni ma' irinotecan, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 800 mg/m<sup>2</sup> meta jingħata darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem ikkombinat ma' irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> f'jum 1. L-inkluzjoni ta' bevacizumab f'kors ta' kombinazzjon ma kellha l-ebda effett fuq id-doża tal-bidu ta' capecitabine. Medikazzjoni minn qabel biex tinzamm 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 t-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' 1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il jum segwita minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, flimkien ma' 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel mogħti bhala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimghat. Medikazzjoni minn qabel b'corticosteroid orali bħal dexamethasone skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' docetaxel għandu jinbeda qabel l-ghotja ta' docetaxel għall-pazjenti li qed jirċievu taħlita ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel.

Kalkulazzjonijiet tad-doża ta' Capecitabine Teva

Tabella 1 Kalkulazzjonijiet għad-doża standard jew imnaqqsa skont l-erja tas-superfċje tal-gisem, għad-doża tal-bidu ta' capecitabine ta' 1250 mg/m<sup>2</sup>

	Livell ta' doża ta' 1250 mg/m <sup>2</sup> (darbtejn kuljum)				
	Doża kollha 1250 mg/m <sup>2</sup>	Numru ta' pilloli ta' 150 mg u/jew pilloli ta' 500 mg kull għotja (kull għotja għandha tingħata filgħodu u filgħaxija)		Doża mnaqqsa (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Doża mnaqqsa (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Erja tas-superfċje tal-gisem (m <sup>2</sup> )	Doża kull għotja (mg)	150 mg	500 mg	Doża kull għotja (mg)	Doża kull għotja (mg)
≤1.26	1500	-	3	1150	800
1.27 - 1.38	1650	1	3	1300	800
1.39 - 1.52	1800	2	3	1450	950
1.53 - 1.66	2000	-	4	1500	1000
1.67 - 1.78	2150	1	4	1650	1000
1.79 - 1.92	2300	2	4	1800	1150
1.93 - 2.06	2500	-	5	1950	1300
2.07 - 2.18	2650	1	5	2000	1300
≥2.19	2800	2	5	2150	1450

Tabella 2 Kalkulazzjonijiet għad-doża standard jew imnaqqsa skont l-erja tas-superfċje tal-gisem, għad-doża tal-bidu ta' capecitabine ta' 1000 mg/m<sup>2</sup>

	Livell ta' doża ta' 1000 mg/m <sup>2</sup> (darbtejn kuljum)				
	Doża kollha 1000 mg/m <sup>2</sup>	Numru ta' pilloli ta' 150 mg u/jew pilloli ta' 500 mg kull għotja (kull għotja għandha tingħata filgħodu u filgħaxija)		Doża mnaqqsa (75%) 750 mg/m <sup>2</sup>	Doża mnaqqsa (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Erja tas-superfċje tal-gisem (m <sup>2</sup> )	Doża kull għotja (mg)	150 mg	500 mg	Doża kull għotja (mg)	Doża kull għotja (mg)
≤1.26	1150	1	2	800	600
1.27 - 1.38	1300	2	2	1000	600
1.39 - 1.52	1450	3	2	1100	750
1.53 - 1.66	1600	4	2	1200	800
1.67 - 1.78	1750	5	2	1300	800
1.79 - 1.92	1800	2	3	1400	900
1.93 - 2.06	2000	-	4	1500	1000
2.07 - 2.18	2150	1	4	1600	1050
≥2.19	2300	2	4	1750	1100

Aggustamenti tal-pożologija waqt it-trattament

*Ġenerali*

It-tossicità kkawzata meta jittiehed capecitabine tista' tiġi ttrattata bi 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-tossicitajiet ikkunsidrati mit-tabib li qed jittratta

bhala mhux probabbli li jsiru serji jew ta' periklu għall-hajja, e.ż. alopeċja, tibdil fit-togħma, tibdil fid-dwiefer, it-trattament jista' jtkompla bl-istess doża minghajr tnaqqis jew interruzzjoni. Pazjenti li qed jieħdu capecitabine għandhom jiġu nformati dwar il-ħtieġa li jitwaqqaf it-trattament minnufih jekk tidher tossiċità moderata jew severa. Doži 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 ġimgħat jew trattament kontinwu)

<b>Gradi ta' tossiċità *</b>	<b>Tibdiliet fid-doża f'ċiklu ta' trattament</b>	<b>Aġġustament fid-doża għaċ-ċiklu/doża li jmiss (% tad-doża tal-bidu)</b>
• <i>Grad 1</i>	Żomm il-livell tad-doża	Żomm il-livell tad-doża
• <i>Grad 2</i>		
-L-ewwel dehra	Interrompi sakemm riżolta għal grad 0-1	100%
-It-tieni dehra		75%
-It-tielet dehra		50%
-Ir-raba' dehra	Waqqaf it-trattament għal kollox	Ma jgħoddx f'dan il-każ
• <i>Grad 3</i>		
-L-ewwel dehra	Interrompi sakemm riżolta għal grad 0-1	75%
-It-tieni dehra		50%
-It-tielet dehra	Waqqaf it-trattament għal kollox	Ma jgħoddx f'dan il-każ
• <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 riżolta għal grad 0-1	50%
-It-tieni dehra	Waqqaf it-trattament għal kollox	Ma jgħoddx f'dan il-każ

\*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) versjoni 3.0 tal-Programm ta' Valutazzjoni tat-Terapija tal-Kanċer, Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti, verżjoni 4.0. Għas-sindrome tal-idejnsaqajn u iperbilirubinimja, ara sezzjoni 4.4.

#### *Ematoloġija*

Pazjenti b'għadd ta' newtrofili fil-linja bażi ta'  $<1.5 \times 10^9/L$  u/jew b'għadd ta' tromboċiti 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-newtrofili waqa' taħt  $1.0 \times 10^9/L$  jew jekk l-għadd tal-plejtlits jaqa' taħt  $75 \times 10^9/L$ , it-trattament b'capecitabine għandu jitwaqqaf.

#### *Modifikazzjonijiet fid-doża għat-tossiċità meta capecitabine jintuża bhala ċiklu ta' 3 ġimgħat f'tahlita ma' prodotti mediċinali oħra*

Modifikazzjonijiet fid-doża għat-tossiċità meta capecitabine jintuża bhala ċiklu ta' 3 ġimgħat f'tahlita 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.

Fil-bidu taç-çiklu 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 jintlaħqu il-htigijiet għal bidu mill-ġdid tal-prodotti mediċinali kollha.

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

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

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

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

Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiçitajiet meta capecitabine jintuża kontinwament f'taħlita ma' prodotti mediċinali oħra għandhom isiru skont tabella 3 fuq għal capecitabine u skont is-sommarju tal-karatteristiçi 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 çirrosi jew epatite.

*Indeboliment tal-kliewi*

Capecitabine huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina taħt it-30 ml/min [Cockcroft u Gault] fil-linja bażi). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina 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' 1250 mg/m<sup>2</sup> 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' 1000 mg/m<sup>2</sup>. F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina 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 t-tneħħija tal-krejinina kkalkulata tonqos għall-valur ta' inqas minn 30 ml/min, Capecitabine Teva 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 kienu aktar frekwenti f'pazjenti li għandhom ≥60 sena meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.

Meta capecitabine ntuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, pazjenti anzjani (≥65 sena) kellhom esperjenza akbar ta' reazzjonijiet avversi għall-mediċina 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:* inċidenza oġhla 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/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum) huwa rakkomandat. Jekk l-ebda tossiçità ma tiġi osservata f'pazjenti li

għandhom  $\geq 60$  sena ttrattati b' doża tal-bidu ta' capecitabine mnaqqsa flimkien ma' docetaxel, id-doża ta' capecitabine tista' tiġi miżjuda b' kawtela għal  $1250 \text{ mg/m}^2$  darbtejn kuljum.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm l-ebda użu relevanti ta' capecitabine fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni tal-kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, tal-istonku u tas-sider.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Pilloli Capecitabine Teva għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma fi żmien 30 minuta wara ikla. Pilloli Capecitabine Teva m'għandhomx jiġu mfarrka jew maqsuma.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1, jew għal fluorouracil,
- Passat mediku ta' reazzjonijiet serji u mhux mistennija għat-terapija bi fluoropyrimidine,
- Defiċjenza totali magħrufa ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ara sezzjoni 4.4),
- Waqt it-tqala u t-treddiġh,
- F'pazjenti b'lewkopenja, newtropsenja, jew trombocitopenja severa,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina taħt  $30 \text{ ml/min}$ ),
- Trattament reċenti jew fl-istess waqt bi brivudine (ara sezzjoni 4.4 u 4.5 għall-interazzjoni bejn medicina u oħra),
- Jekk jeżistu kontraindikazzjonijiet għal xi wieħed mill-prodotti mediċinali fil-programm ta' taħlita, dak il-prodott mediċinali m'għandux jintuża.

### **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-sindrome tal-idejn u s-saqajn (reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u fis-saqajn, eritrodisasteżija 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 doži 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' jintuża trattament standard kontra d-dijarea (eż. loperamide). Dijarea ta' grad NCIC CTC 2 hija definita bħala żieda ta' 4 sa 6 ħmieġ/kuljum jew ħmieġ bil-lejl, dijarea ta' grad 3 bħala żieda ta' 7 sa 9 ħmieġ/kuljum jew inkontinenza u assorbiment imnaqqas. Dijarea ta' grad 4 hija żieda ta'  $\geq 10$  ħmieġ/kuljum jew dijarea b' hafna 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-kliewi, speċjalment f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi kompromessa eżistenti minn qabel jew meta capecitabine jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li huma nefrotossiċi. Insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni tista' tkun potenzjalment fatali. Jekk isseħh deidratazzjoni ta' grad 2 (jew oġhla), 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).

#### Sindrome tal-idejn u s-saqajn

Sindrome tal-idejn u s-saqajn magħruf ukoll bhala reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn jew eritrodisasteżija palmari-plantari jew eritema akrali kkaġunata mill-kemjoterapija. Sindrome tal-idejn u s-saqajn ta' grad 1 huwa definit bhala tnefnim, disestesja/parestesja, tingiż, nefha mingħajr uġiġh jew eritema tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità li ma ttelexx l-attivitajiet normali tal-pazjent. Sindrome tal-idejn u s-saqajn ta' Grad 2 huwa eritema bl-uġiġh u nefha tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità li taffettwa l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum tal-pazjent. Sindrome tal-idejn u s-saqajn ta' Grad 3 huwa tqaxxir mxarrab tal-ġilda, ulċerazzjoni, nfafet u uġiġh serju tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità serja li ġġiegħel il-pazjent li ma jibqax kapaċi jaħdem jew li jagħmel l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Sindrome tal-idejn u s-saqajn 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 isseħħ sindrome tal-idejn u s-saqajn ta' grad 2 jew 3, l-ġhoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott sakemm ir-reazzjoni tieqaf jew tnaqqas fl-intensità għal grad 1. Wara sindrome tal-idejn u s-saqajn ta' grad 3, id-dożi 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 tas-sindrome tal-idejn u s-saqajn, minhabba rapporti ppublikati li hija tista' tnaqqas l-effikaċja ta' cisplatin. Hemm xi evidenza li dexpanthenol huwa effettiv għall-profilassi tas-sindrome tal-idejn u s-saqajn f'pazjenti ttrattati b'capecitabine.

#### Kardjotossicità

Il-kardjotossicità ġiet assoċjata mat-terapija b'fluoropyrimidine, inkluż infart mijokardijaku, anġina, disritmija, xokk kardjoġeniku, mewt għal għarrieda u bidliet elettrokardjografiċi (inkluż każijiet rari ħafna 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), anġina pectoris, infart mijokardijaku, insuffiċjenza tal-qalb u kardjomijopatiya ġew irrapportati f'pazjenti li qed jieħdu capecitabine. Trid tingħata attenzjoni lill-pazjenti li għandhom passat ta' mard kardijaku sinifikanti, arritmija u anġina pectoris (ara sezzjoni 4.8).

#### Ipo- jew iperkalcimja

Ipo- jew iperkalcimja ġew 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-ġhoti ta' doża waħda ta' warfarin, kien hemm zieda sinifikattiva fil-medja tal-AUC (+57%) ta' S-warfarin. Dawn ir-riżultati jissuġġerixxu 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 (INR jew ħin 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. Ġew 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 sezzjoni 4.3 u 4.5). F'każ ta' ġhoti aċċidentali ta' brivudine lil pazjenti li qed jiġu ttrattati b'capecitabine, għandhom jittieħdu miżuri effettivi biex titnaqqas it-tossicità ta' capecitabine. Huwa rakkomandat dħul immedjat l-isptar. Għandhom jinbdew il-miżuri kollha biex jiġu evitati infezzjonijiet sistemici 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 jittiehed waħdu jista' jtkompla meta l-bilirubin jonqos għal  $\leq 3.0$  x ULN jew l-aminotransferases epatiċi jitnaqqsu għal  $\leq 2.5$  x ULN.

### Indeboliment tal-kliewi

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

### Defiċjenza ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

L-attività ta' DPD tillimita r-rata fil-kataboliżmu ta' 5-fluorouracil (ara Sezzjoni 5.2). Għalhekk pazjenti b'defiċjenza ta' DPD għandhom riskju akbar ta' tossiċità marbuta ma' fluoropyrimidines, inkluż pereżempju stomatite, dijarea, infjammazzjoni tal-mukuża, newtropenija u newrotossiċità.

Tossiċità marbuta ma' deficijenza ta' DPD normalment isseħħ matul l-ewwel ċiklu tat-trattament jew wara zieda fid-doża.

### Defiċjenza totali ta' DPD

Deficijenza totali ta' DPD hija rari (0.01-0.5% tal-Kawkasi). Pazjenti b'deficijenza totali ta' DPD huma f'riskju kbir ta' tossiċità li tkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali u m'għandhomx jingħataw trattament bi Capecitabin Teva (ara sezzjoni 4.3).

### Defiċjenza parzjali ta' DPD

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

### Ittestjar għal deficijenza ta' DPD

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

### Karatterizzazzjoni ġenotipika tad-deficijenza ta' DPD

L-ittestjar ta' qabel it-trattament għal mutazzjonijiet rari tal-ġene DPYD jista' jidentifika pazjenti b'deficijenza 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-attività enzimatika ta' DPD. Varjanti rari oħra wkoll jistgħu jkun assoċjati ma' riskju akbar ta' tossiċità li tkun severa jew ta' theddida għall-ħajja.

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

Pazjenti b'ċerti varjanti eterożigotiċi 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' tossiċità severa meta jingħataw trattament bi fluoropyrimidines.

Il-frekwenza tal-ġenotip eterożigotiku c.1905+1G>A fil-ġene 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-demmm 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-demmm ta'  $\geq 16$  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-demmm ta'  $\geq 150$  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 jinbada kif klinikament xieraq.

#### Reazzjonijiet severi fil-ġilda

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

Pilloli Capecitabine Teva m'għandhomx jiġu mfarrka jew maqsuma. F'każ ta' esponiment ta' pazjent jew persuna li tiegħu ħsieb lill-pazjent għal pilloli Capecitabine Teva mfarrka jew maqsuma, jistgħu jseħħu reazzjonijiet avversi għall-medicina (ara sezzjoni 4.8).

#### Eċċipjenti

##### *Lactose*

Capecitabin Teva fiħ lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

##### *Sodium*

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

#### **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 żieda 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

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-demem derivati minn coumarin taħt, u sezzjoni 4.4.

### Sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demem derivati minn coumarin

Bdil fil-parametri tal-koagulazzjoni u/jew fil-fsada ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jiehdu capecitabine waqt trattament b'sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demem derivati minn coumarin, bħal warfarin u phenprocoumon. Dawn ir-reazzjonijiet seħħew f'temp ta' diversi ġranet u sa diversi xhur wara l-bidu tat-terapija b'capecitabine u, fi ftit każijiet, fi żmien xahar wara li capecitabine twaqqaf. Fi studju kliniku farmakokinetiku dwar l-interazzjonijiet, wara doża waħda ta' 20 mg ta' warfarin, it-trattament b'capecitabine żied l-AUC ta' S-warfarin b'57% b'żieda ta' 91% fil-valur tal-*INR*. Billi l-metaboliżmu 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 sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demem derivati minn coumarin flimkien ma' capecitabine, għandhom jiġu osservati regolarment għal tibdil fil-parametri tal-koagulazzjoni tagħhom (*PT* jew *INR*) u d-doża tas-sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demem għandha tiġi aġġustata kif suppost.

### Phenytoin

Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' phenytoin fil-plażma li tirriżulta f'sintomi ta' intossikazzjoni ta' phenytoin f'każijiet individwali, ġew irrapportati waqt l-użu ta' capecitabine flimkien ma' phenytoin. Pazjenti li qed jiehdu phenytoin flimkien ma' capecitabine għandhom jiġu osservati regolarment għal żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' phenytoin fil-plażma.

### Folinic acid/folic acid

Studju ta' taħlita 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-tossiċità tiegħu tista' tiġi msahħa minn folinic acid: id-doża massima tollerata (*MTD*) ta' capecitabine waħdu bl-użu ta' kors intermittenti huwa ta' 3000 mg/m<sup>2</sup> kuljum filwaqt li l-*MTD* hija biss ta' 2000 mg/m<sup>2</sup> kuljum meta capecitabine jittiehed flimkien ma' folinic acid (30 mg mehud mill-halq darbtejn kuljum). It-tossiċità msahħa tista' tkun rilevanti meta wiehed jaqleb minn 5-FU/LV għall-kors b'capecitabine. Dan jista' jkun rilevanti wkoll b'supplimentazzjoni ta' folic acid għal deficijenza ta' folate minħabba x-xebħ bejn folinic acid u folic acid.

### Antacidi

L-effect ta' antacidi li fihom aluminium hydroxide u magnesium hydroxide fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine kien investigat. Kien hemma żieda żgħira fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' capecitabine u metabolit wiehed (5'-DFCR); ma kien hemm l-ebda effect fuq il-3 metaboliti maġġuri (5'-DFUR, 5-FU u 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' 2000 mg/m<sup>2</sup> kuljum meta meħud flimkien ma' interferon alfa-2a (3 MIU/m<sup>2</sup> kuljum) imqabbla ma' 3000 mg/m<sup>2</sup> kuljum meta capecitabine jintuża waħdu.

#### Radjuterapija

L-MTD ta' capecitabine waħdu bl-użu ta' kors intermittenti hija ta' 3000 mg/m<sup>2</sup> kuljum, filwaqt, meta kkombinat ma' radjuterapija għall-kanċer fir-rektum, l-MTD ta' capecitabine hija 2000 mg/m<sup>2</sup> 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 deħru meta capecitabine ingħata f' tahlita ma' oxaliplatin jew f' tahlita ma' oxaliplatin u bevacizumab.

#### Bevacizumab

Ma kien hemm l-ebda effett 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-ġhoti ma' ikel, huwa rakkomandat li capecitabine jingħata mal-ikel. L-ġhoti mal-ikel inaqas 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 jingħataw parir biex jevitaw li joħorgu tqal waqt li qed jirċievu trattament b' capecitabine. Jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu 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 sħab 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 ħsara lill-fetu jekk tingħata lil nisa tqal. Fi studji dwar it-tossiċità riproduttiva fl-annimali, l-ġhoti ta' capecitabine kkawża mewt tal-embriju u teratoġenicità. Dawn is-sejbiet huma l-effetti mistennija tad-derivattivi ta' fluoropyrimidine. Capecitabine m'għandux jingħata waqt it-tqala.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk capecitabine jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma twettaq l-ebda studju biex jiġi evalwat l-impatt ta' capecitabine fuq il-produzzjoni tal-ħalib u l-preżenza tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fi ġrieden li kienu qed jreddgħu, ammonti konsiderevoli ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu nstabu fil-ħalib. Peress li l-potenzjal ta' ħsara għat-tarbija mreddgħa mhux magħruf, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b' capecitabine u għal ġimgħtejn 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 3000 pazjent ittrattati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine f'taħlita 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 reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) relatati mat-trattament irrappurtati b'mod frekwenti u/jew ta' rilevanza klinika kienu disturbi gastrointestinali (speċjalment dijarea, tqalligh, rimettar, uġigh addominali, stomatite), s-sindrome tal-idejn u s-saqajn (eritrodisasteżija palmari-plantari), għeja, astenja, anoreksja, kardjotossicità, disfunzjoni renali miżjuda f'dawk b'funzjoni renali kompromessa minn qabel, u trombozi/emboliżmu.

##### Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

ADRs ikkunsidrati mill-investigatur bħala possibbilment, probabbilment jew remotament relatati mal-għoti ta' capecitabine huma mniżżla f'tabella 4 għal capecitabine mogħti bħala monoterapija u f'tabella 5 għal capecitabine mogħti flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli. Il-kategoriji li ġejjin huma wżati biex jikklassifikaw l-ADRs skont il-frekwenza: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), 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 ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-ADRs għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

##### Monoterapija b'Capecitabine

Tabella 4 telenka l-ADRs assoċjati mal-użu ta' capecitabine bħala monoterapija ibbażati fuq analiżi globali ta' tagħrif dwar is-sigurtà minn tliet studji maġġuri li kienu jinkludu aktar minn 1900 pazjent (studji M66001, SO14695, u SO14796). L-ADRs huma miżjuda mal-grupp ta' frekwenza xieraq skont l-inciżenza totali mill-analiżi globali.

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

<b>Sistema tal-Gisem</b>	<b>Komuni Hafna</b> <i>Kull grad</i>	<b>Komuni</b> <i>Kull grad</i>	<b>Mhux Komuni</b> <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>
<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, Influenza, Gastroenterite, Infezzjoni mill-moffa, Infezzjoni, Axxess f'sinna	
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</i>	-	-	Lipoma	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	-	Newtrogenija, Anemija	Newtrogenija bid-deni, Panċitopenija, Granuloċitopenija, Tromboċitopenija, Lewkopenija, Anemija emolitika, Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) miżjud/Ħin ta' Prothrombin imtawwal	
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	-	Sensittività eċċessiva	Angjoedema (rari)
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Anoreksja	Deidratazzjoni, Tnaqqis fil-piż	Dijabete, Ipokalimja, 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	

<b>Sistema tal-Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna</b> <i>Kull grad</i>	<b>Komuni</b> <i>Kull grad</i>	<b>Mhux Komuni</b> <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	-	Ugħigh ta' ras, Letarġija, Sturdament, Parasteżija, Disgewsja	Afasja, Nuqqas tal-memorja, Ataxja, Sinkope, Disturbi fil-bilanċ, Disturbi fis-sensi, Newropatija periferali	Lewkoencefalopatija tossika (rari hafna)
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	-	Żieda fid-dmugh, Konguntivite, Irritazzjoni fl-ghajnejn	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, Diplopja	Stenożi 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>	-	-	Angina instabbli, Angina pectoris, Iskemija/infart mijokardjali, Fibrillazzjoni atrijali, Arritmija, Takikardija, Takikardija tas-sinus, Palpitazzjonijiet	Fibrillazzjoni tal-ventrikolu (rari), Titwil ta' QT (rari), Torsade de pointes (rari), Bradikardija (rari), Vażospazmu (rari)
<i>Disturbi vaskulari</i>	-	Tromboflebite	Trombożi fil-vini l-kbar, Ipertensjoni, Petekje, Fwawar, Kesħa fil-periferi	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	-	Qtuġħ ta' nifs, Epistassi, Soghla, Rinorreja	Emboliżmu pulmonari, Pnewmotorax, Emoptisi, Ażżma, Qtuġħ ta' nifs mal-eżerċizzju	

<b>Sistema tal-Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna</b> <i>Kull grad</i>	<b>Komuni</b> <i>Kull grad</i>	<b>Mhux Komuni</b> <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>
<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-ippurgar	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Iperbilirubinemija , Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Suffeġra	Insuffiċjenza tal-fwied (rari), Epatite kolestatika (rari)
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	Sindrome ta' eritrodisasteż ija palmari-plantari**	Raxx, Alopeċja, Eritema, Ġilda xotta, Ħakk, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda, Raxx makulari, Tqaxxir tal-ġilda, Dermatite, Disturbi fil-pigmentazzjoni, Disturbi fid-dwiefer	Nuffata, Ulċeri fil-ġilda, Raxx, Uritkarja, Reazzjoni ta' fotosensittività, Eritema tal-idejn, Nefha fil-wiċċ, Purpura, Sindrome ta' tifikira tar-radjażzjoni	<i>Lupus erythematosus</i> tal-ġilda (rari), Reazzjonijiet severi fil-ġilda bħas-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-estremitajiet, Uġigh fid-dahar, Artralġja	Nefha fil-ġogi, Uġigh fl-ghadam, Uġigh fil-wiċċ, Eghbusija muskolu-skelettrali, Dghjufija muskolari	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	-	-	Idronefrozi, Inkontinenza tal-awrina, Ematurja, Nokturja, Żieda tal-kreatinina fid-demm	



<b>Sistema tal-Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna</b> <i>Kull grad</i>	<b>Komuni</b> <i>Kull grad</i>	<b>Mhux Komuni</b> <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	-	-	Emorraġija fil-vaġina	
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Għeja, Astenja	Deni, Edima periferali, Thossok ma tiflaħx, Uġiġh fis-sider	Edima, Tertir, Marda bħal l-influenza, Rogħda, Żieda tat-temperatura tal-ġisem	

\*\* 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 tagħrif dwar is-sigurtà minn akar minn 3000 pazjent. L-ADRs huma miżjuda mal-grupp ta' frekwenza xieraq (Komuni hafna jew Komuni) skont l-ogħla incidenza osservata f'xi wieħed mill-provi kliniċi maġġuri u huma miżjuda biss meta huma kienu osservati **minbarra** dawk li deħru b'monoterapija ta' capecitabine jew li deħru **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 (eż. 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 deħru b'monoterapija ta' capecitabine jew li deħru **fi grupp ta' frekwenza aktar għolja** meta mqabbel ma' monoterapija ta' capecitabine

<b>Sistema tal-Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna</b> <i>Kull grad</i>	<b>Komuni</b> <i>Kull grad</i>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Herpes zoster, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Kandidajasi orali, Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, Rinite, Influenza, <sup>+</sup> Infezzjoni, Herpes orali	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	<sup>+</sup> Newtrogenija, <sup>+</sup> Lewkopenija, <sup>+</sup> Anemija, <sup>+</sup> Deni newtrogeniku, Tromboċitopenija	Depressjoni tal-mudullun, <sup>+</sup> Newtrogenija bid-deni	

<b>Sistema tal-Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna <i>Kull grad</i></b>	<b>Komuni <i>Kull grad</i></b>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	Sensittività eċċessiva	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Tnaqqis fl-aptit	Ipokalimja, Iponatrimja, 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' sensittività 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, +Emboliżmu u trombożi	Fwawar, Pressjoni baxxa, Kriżi ipertensiva, Fwawar, Infjammazzjoni fil-vini	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Uġiġh fil-griżmejn, Disasteżija tal-faringi	Sulluzzu, Uġiġh faringolarinġali, Disfonija	
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Stitikezza, Dispepsja	Emorragija fl-apparat gastrointestinali ta' fuq, Ulċerazzjoni fil-halq, Gastrite, Distensjoni addominali, marda tar-rifluss gastro-osofagali, Uġiġh fil-halq, Disfaġija, Emorragija mir-rektum, Uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, Disestesija orali, parestesija orali, Ipoestesija, Skomdu addominali	

<b>Sistema tal-Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna <i>Kull grad</i></b>	<b>Komuni <i>Kull grad</i></b>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Funzjoni epatika mhux normali	
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	Alopecja, Disturb fid-dwiefer	Iperidrosi, Raxx b'eritema, Urtikarja, Tghereq hafna matul il-lejl	
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Mijaġġja, Artralġja, Uġiġh fl-estrematajiet	Uġiġh fix-xedaq, Spażmi fil-muskoli, Trismus, Indebboliment muskolari	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	-	Ematurja, Proteina fl-awrina, Tnaqqis fit-tnehhija tal-krejinina mill-kliewi, Disurja	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni (rari)
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Deni, Debbulizza, <sup>+</sup> Letarġija, Intolleranza għat-temperatura	Infjammazzjoni fil-mukoża, Uġiġh fid-dirġhajj jew/u fir-riġlejn, Uġiġh, Rogħda ta' bard, Uġiġh fis-sider, Marda bħall-infulwenza, <sup>+</sup> Deni, Reazzjoni relatata mal-infużjoni, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Uġiġh fis-sit tal-infużjoni, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni	
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>	-	Kontużjoni	

<sup>+</sup>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 miżjuda skont l-ogħla inċidenza osservata f'wiehed mill-provi ta' tahlita maġġuri.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

##### Sindrome tal-idejn u s-saqajn (ara sezzjoni 4.4)

Għad-doża ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> capecitabine darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimġhat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 53% sa 60% fil-provi ta' monoterapija b'capecitabine (inkluż studji b'terapija awżiljarja 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' 1000 mg/m<sup>2</sup> capecitabine darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimġhat, 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 4700 pazjent ittrattati b'capecitabine bħala 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) sehħet f'2066 (43%) pazjent wara ħin 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 ġimghat, zieda fit-tul ta' trattament taht studju (ġimghat), zieda fl-età (b'żjidiel ta' 10 snin), sess femminili, u ECOG *performance status* fil-linja bażi tajjeb (0 kontra  $\geq 1$ ).

#### 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'tagħrif minn aktar minn 4700 pazjent ittrattat 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 (ġimghat), zieda fl-età (b'żjidiel 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 ġimghat.

#### 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 b'hala 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 b'hala 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, tqalligħ, irritazzjoni gastrika, u rimettar.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2)

Analiżi ta' tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti b'età ta'  $\geq 60$  sena ttrattati b'monoterapija ta' capecitabine u analiżi ta' pazjenti ttrattati b'terapija mhallta 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'  $\geq 60$  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 4700 pazjent ttrattati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, zieda fl-età (b'żjidiel 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 4700 pazjent ittrattati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, sess femminili kien assoċjati 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-kliewi (ara sezzjoni 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-kliewi fil-linja bażi, uriet zieda fl-inċidenza 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-kliewi n=268, vs. 41% f'indeboliment hafif 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 hafif tal-kliewi, 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-kliewi.

#### 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 suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla 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: sustanzi antineoplastiċi, anti-metabolita, Kodiċi ATC: L01BC06

Capecitabine huwa fluoropyrimidine carbamate mhux ċitotossiku, li jiffunzjona bħala prekursor mogħti mill-ħalq tal-parti tal-molekola ċitotossika 5-fluorouracil (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-zieda ta' thymidine phosphorylase 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 tal-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 jipprolifera u 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 awżiljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika ta' fażi III multicentre, randomised u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer fil-kolon ta' stadju III (Dukes' C) jissapportja l-użu ta' capecitabine għat-trattament awżiljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (Studju XACT; M66001). F'din il-prova, 1987 pazjent kienu randomised għat-trattament b'capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimagħtejn 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/m<sup>2</sup> leucovorin fil-vini segwit minn 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU IV bolus fil-vini, mill-ewwel sal-ħames jum, kull 28 jum għal 24 ġimgha). Capecitabine kien mill-inqas ekwivalenti għal 5-FU/LV IV fis-sopravivenza bla marda fil-protokoll għal kull popolazzjoni (hazard ratio 0.92; 95% CI 0.80-1.06). Fil-popolazzjonijiet randomised kollha, testijiet għad-differenza ta' capecitabine vs 5-FU/LV fis-sopravivenza bla marda u fis-sopravivenza 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-ħin tal-analiżi kien 6.9 snin. F'analizi Cox multivarjat, ippjanat minn qabel, kienet dimostrata is-superjorità ta' capecitabine meta mqabbel ma' 5-FU/LV bhala bolus. Il-fatturi li għejjin kienu speċifikati minn qabel fil-pjan ta' analiżi statistika għall-inkluzjoni fil-mudell: età, ħin mill-kirurgija sar-randomisation, sess, livelli ta' CEA fil-linja bażi, glandoli limfatiċi fil-linja bażi, u pajjiż. Fil-popolazzjoni randomised kompletament, capecitabine ntweraw li huwa superjuri għal 5-FU/LV għal sopravivenza mingħajr il-marda (hazard ratio 0.849; 95% CI 0.739-0.976; p = 0.0212), kif ukoll għal sopravivenza totali (hazard ratio 0.828; 95% CI 0.705-0.971; p = 0.0203).

#### Terapija ta' tahlita f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika multicentre, randomised u kkontrollata ta' fażi 3 f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III (Dukes' C) 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 ġimghat għal 24 ġimgha b'capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn segwit b'perijodu ta' mistrieħ ta' ġimgha) flimkien ma' oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> infużjoni fil-vini fuq medda ta' saġhtejn fl-ewwel ġurnata kull 3 ġimghat); 942 pazjent kienu randomised għall-bolus 5-FU u leucovorin. Fl-analiżi primarja għal DFS fil-popolazzjoni ITT, XELOX intweraw 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-analiżi 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 minħabba avvenimenti avversi kienet oġhla fil-grupp ta' terapija kombinata XELOX (21%) meta mqabbla ma' dik tal-grupp ta' 5-FU/LV bhala 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, multicentre u randomised (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 randomised għat-trattament b'capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perijodu ta' ġimgha ta' waqfien tat-trattament u mogħtija bhala ċikli ta' 3 ġimghat). 604 pazjenti ġew randomised għat-trattament b'5-FU u leucovorin (kors ta' Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorin fil-vini segwit minn 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU bolus fil-vini, mill-ewwel sal-ħames jum, kull 28 jum). Ir-rati oġġettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni randomised 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). Bħalissa, 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 jittieħdu flimkien.

#### Terapija ta' tahlita għat-trattament ippreferut ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Tagħrif minn studju kliniku multicentre, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16966) isostni l-użu ta' capecitabine f'tahlita ma' oxaliplatin jew f'tahlita 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' 2x2 fatturi ta' wara fejn 1401 pazjent kienu randomised 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)

	<b>Trattament</b>	<b>Doża tal-Bidu</b>	<b>Skeda</b>
FOLFOX-4 jew FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> fil-vini 2 hr	Oxaliplatin fl-Ewwel Ġurnata, kull gimaghatejn
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> fil-vini 2 hr	Leucovorin fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull gimaghatejn
	5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> fil-vini bolus, segwit minn 600 mg/ m <sup>2</sup> fil-vini 22 hr	Bolus/injezzjoni fil-vini ta' 5- fluorouracil, kull wiehed fl-Ewwel u fit- Tieni Ġurnata, kull gimaghatejn
	Plaċebo jew Bevacizumab	5 mg/kg fil-vini 30- 90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull gimaghatejn
XELOX jew XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> fil-vini 2 hr	Oxaliplatin Ġurnata, kull 3 gimghat
	Capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> mill- ħalq darbtejn kuljum	Capecitabine mill-ħalq darbtejn kuljum għall-gimaghatejn (segwit minn gimgha wahda mingħajr trattament)
	Plaċebo jew Bevacizumab	7.5 mg/kg fil-vini 30-90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel XELOX, kull 3 gimghat
5-Fluorouracil: Injezzjoni bolus fil-vini immedjatament wara leucovorin			

F'paragun globali ntweri li l-gruppi li fihom XELOX ma kienux inferjuri meta mqabbla ma' gruppi li fihom FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni ta' pazjenti eligibbli u tal-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati (ara tabella 7). Ir-riżultati 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' sopravivenza mingħajr progressjoni (hazard ratio 1.01; 97.5% CI 0.84-1.22). Il-medjan tal-vista ta' wara fil-ħin tal-analiżi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata kien ta' sena punt ħamsa; tagħrif minn analiżi wara sena oħra ta' visti ta' wara huwa nkluz ukoll f'tabella 7. Madankollu, l-analiżi tal-PFS wara t-trattament ma kkonfermatx ir-riżultati 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. Għalkemm analiżi tas-sensittività juri li differenza fl-iskeda tal-kors u fil-ħinijiet tal-istima tat-tumur ikollhom impatt fuq l-analiżi tal-PFS wara t-trattament, ma nstabtx spjegazzjoni kompleta għal dan ir-riżultat.

Tabella 7 Rizultati importanti tal-effikaċja għall-analiżi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' Studju NO16966

<b>ANALIŻI PRIMARJA</b>			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX- 4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Popolazzjoni	Ħin Medjan sa l-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)
<b>SENA OHRA TA' VISTI TA' WARA</b>			
Popolazzjoni	Ħin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (97.5% CI)
Parametru: Sopravivenza mingħajr Progrssjoni			
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' fażi III (CAIRO), kien studjat l-effett tal-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 1000 mg/m<sup>2</sup> għal ġimagħtejn 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 ikkombinat (n=410). Trattament sekwenzjali ikkonsista minn capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) bhala trattament primarju, irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata) bhala trattament sekondarju, u taħlita ta' capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) ma' oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata) bhala trattament terzjarju. It-trattament kombinat ikkonsista minn capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) flimkien ma' irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata) (XELIRI) bhala trattament primarju u capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) u oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata) bhala trattament sekondarju. Iċ-ċikli kollha ta' trattament inghataw f'intervalli ta' 3 ġimgħat. Fit-trattament primarju l-medjan tas-sopravivenza mingħajr progressjoni 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' incidenza akbar ta' tossiċità gastrointestinali u newtopenija waqt trattament primarju b'XELIRI (26% u 11% għal 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 1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 ta' ċiklu ta' tliet ġimgħat flimkien ma' irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> 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-tossicità kienet simili bejn it-trattamenti bl-eċċezzjoni ta' newtrogenija 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 1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata + irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) 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 incidenza oġġla b'mod sinifikanti ta' dijarea, newtrogenija 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 centru wiehed, randomised u kkontrollat (AIO KRK 0604) issostni l-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 800 mg/m<sup>2</sup> għal ġimagħtejn kull 3 ġimgħat 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/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu mingħajr trattament ta' 7 ijiem), irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni ta' 30 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bhala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat); 127 pazjent kienu randomised għat-trattament b'capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu mingħajr trattament ta' 7 ijiem), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni ta' sagħtejn f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bhala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat). Wara tul medju ta' seġwitu għall-popolazzjoni tal-istudju ta' 26.2 xhur, risponsi għat-trattament kienu kif jidher f'tabella 9

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

	<b>XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)</b>	<b>XELIRI modifikat + bevacizumab (ITT: N= 120)</b>	<b>Proporzjon ta' periklu CI ta' 95% Valur p</b>
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni wara 6 xhur</b>			
ITT	76%	84%	-
CI ta' 95%	69 - 84%	77 - 90%	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni medjana</b>			
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' tahlita fit-trattament tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum*

Tagħrif minn studju kliniku b'ħafna ċentri, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16967) isostni l-użu ta' capecitabine f'tahlita 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 randomised 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' sopravivenza mingħajr progressjoni 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 sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (95% CI)
<b>Parametru: Sopravivenza mingħajr Progressjoni</b>			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
<b>Parameter: Sopravivenza globali</b>			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
<b>6 XHUR OHRA TA' VISTI TA' WARA</b>			
Popolazzjoni	Hin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (95% CI)
<b>Parametru: Sopravivenza mingħajr Progressjoni</b>			
PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
<b>Parametru: Sopravivenza Globali</b>			
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 multicentre, randomised u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer avanzat tal-istonku jissupportja l-użu ta' capecitabine għat-trattament primarju ta' kanċer avanzat tal-istonku (ML17032). F'din il-prova, 160 pazjent kienu randomised għat-trattament b'capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn segwit minn perjodu ta' waqfien ta' 7 tjiem) u cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn kull 3 ġimgħat). Total ta' 156 pazjent kienu randomised għat-trattament b'5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> kuljum, infużjoni kontinwa fl-ewwel sal-ħames jum kull 3 ġimgħat) u cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum, kull 3 ġimgħat). Capecitabine f'tahlita ma' cisplatin ma' kienx inferjuri għal 5-FU f'tahlita ma' cisplatin f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni f'analizi skont il-protokoll (hazard ratio 0.81; 95% CI 0.63-1.04). Il-medjan tas-sopravivenza mingħajr progressjoni 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 tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (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' fazi III randomised u multicentre 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, 1002 pazjent kienu randomised f'disinn fattorjali ta' 2x2 għal wieħed minn dawn l-erba' gruppi li ġejjin:

- ECF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bħala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat) u 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> mogħti kuljum bħala infużjoni kontinwa permezz tal-linja ċentrali).
- ECX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bħala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> mogħti bħala infużjoni fuq sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), u capecitabine (625 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum b'mod kontinwu).
- EOF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bħala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), u 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> mogħti kuljum bħala infużjoni kontinwa permezz tal-linja ċentrali).
- EOX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bħala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimgħat), u capecitabine (625 mg/m<sup>2</sup> 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 intuża wkoll f'taħlita 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' taħlita f'kanċer gastrointestinali. L-analiżi globali tinkludi 3097 pazjent ittrattati b'korsijiet li fihom capecitabine u 3074 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, multicentre u randomised ta' fazi III, tissapportja l-użu 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 randomised għat-trattament b'capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimgħtejn segwit minn perijodu ta' ġimgħa ta' waqfien tat-trattament, u docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). 256 pazjent kienu randomised għat-trattament b'docetaxel waħdu (100 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet oghla 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 randomised (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 jissupportjaw 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 indikat. F'dawn il-provi, total ta' 236 pazjent kienu ttrattati b'capecitabine ( $1250 \text{ mg/m}^2$  darbtejn kuljum għal ġimgħtejn segwiti minn perijodu ta' waqfien tat-trattament ta' ġimgħa). 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.

### L-indikazzjonijiet kollha

Meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4700 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 is-sindrome tal-idejn u s-saqajn (HFS) kellhom sopravivenza totali itwal meta mqabbel ma' pazjenti li ma' żviluppawx HFS: sopravivenza totali medjana 1100 ġurnata (95% CI 1007;1200) 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-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih 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'  $502\text{-}3514 \text{ mg/m}^2$ /kuljum. Il-parametri ta' capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) u 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) mkejja fl-ewwel u fl-14-il jum kienu jixxiebħu. L-AUC ta' 5-FU kienet 30%-35% oġhla fl-14-il jum. Tnaqqis fid-doża ta' capecitabine tnaqqas l-espożizzjoni sistematika għal 5-FU aktar minn proporzjonali mad-doża, minħabba farmakokinetika mhux linejari għall-metabolit attiv.

### Assorbiment

Wara l-għoti orali, capecitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv, segwit minn bidla estensiva għall-metaboliti, 5'-DFCR u 5'-DFUR. L-għoti ma' l-ikel inaqas 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'  $1250 \text{ mg/m}^2$  fl-14-il jum bl-għoti wara t-tehid tal-ikel, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $C_{\text{max}}$  f' $\mu\text{g/ml}$ ) 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-ħin għall-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $T_{\text{max}}$  f' siegħat) kienu ta' 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 u 3.34. Il-valuri ta'  $AUC_{0-\infty}$  f' $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  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% mwaħhla 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 thymidine phosphorylase (ThyPase). L-enżimi 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 konċentrazzjonijiet oġhla 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-konċentrazzjoni 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' konċentrazzjoni 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 plażma kienet ta' 8.9 (li kienet tvarja minn 3.0 għal 25.8, n=8). L-attività ta' thymidine phosphorylase kienet imkejla u nstabet li kienet 4 darbiet iżjed f'tumur primarju tal-kolon u tar-rektum milli f'tessut normali fil-qrib. Skont studji immuno-istokimikali, jidher li l-biċċa l-kbira ta' thymidine phosphorylase jinstab f'ċelluli stromali tat-tumur.

5-FU jkompli jiġi kkatabolizzat mill-eżima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) għal dihydro-5-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>) li huwa ħafna inqas tossiku. Dihydropyrimidinase jkisser iċ-ċirku ta' pyrimidine biex jipproduċi 5-fluoro-ureidopropionic acid (FUPA). Finalment, β-ureido-propionase jkisser FUPA għal α-fluoro-β-alanine (FBAL) li jitneħħa fl-awrina. L-attività ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) hija l-pass li jillimita r-rata. Defiċjenza ta' DPD tista' twassal għal żieda fit-tossicità ta' capecitabine (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).

#### Eliminazzjoni

Il-*half-life* tal-eliminazzjoni ( $t_{1/2}$  f'sieġhat) 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-ħmieġ 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 viċeversa 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

Analiżi farmakokinetika fuq il-popolazzjoni kienet maġmula wara t-trattament b'capecitabine f'505 pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum li nġhataw doża ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum. Is-sess, il-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi fil-fwied fil-linja bażi, Karnofsky Performance Status, bilirubin totali, albumina fis-serum, ASAT u ALAT ma kellhom l-ebda effett statistikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR, 5-FU u FBAL.

#### Pazjenti b'indeboliment tal-fwied minħabba metastasi fil-fwied

Skont studju farmakokinetiku f'pazjenti bil-kanċer, b'indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat minħabba metastasi fil-fwied, il-biodisponibilità ta' capecitabine u l-espożizzjoni għal 5-FU jistgħu jiżdiedu 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 ħafif għal sever, m'hemm l-ebda evidenza ta' effett tat-tneħħija tal-krejinina fuq il-farmakokinetika tal-medicina intatta u ta' 5-FU. It-tneħħija tal-krejinina instabet li tinfluwenza l-espożizzjoni sistematika għal 5'-DFUR (żieda ta' 35% fl-AUC meta t-tneħħija tal-krejinina tonqos b'50%) u għal FBAL (żieda ta' 114% fl-AUC meta t-tneħħija tal-krejinina tonqos b'50%). FBAL huwa metabolit mingħajr attività kontra l-proliferazzjoni.

#### Anzjani

Ibbażat fuq analiżi 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% żieda fl-età tirriżulta f'żieda ta' 15% fl-AUC ta' FBAL). Din iż-żieda aktarx li hija minħabba tibdil fil-funzjoni renali.

#### Fatturi etniċi

Wara l-ġhoti mill-ħalq ta' 825 mg/m<sup>2</sup> capecitabine darbtejn kuljum għal 14-il jum, pazjenti Ġappuniżi (n=18) kellhom C<sub>max</sub> għal capecitabine madwar 36% inqas u AUC 24% inqas minn pazjenti Kawkasi (n=22). Pazjenti Ġappuniżi kellhom ukoll C<sub>max</sub> 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 seħhew fl-espozizzjoni 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 doži ripetuti, l-ġhoti kuljum ta' capecitabine mill-ħalq lil xadini cynomolgus u ġrieden, iproduċew effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinali, limfatika u emopoetika, tipika għal fluoropyrimidines. Dawn it-tossiċitajiet kienu reversibbli. 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-ġhoti fil-vini (100 mg/kg) iżda mhux wara doži ripetuti mill-ħalq (1379 mg/m<sup>2</sup>/kuljum).

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

Waqt studji standard dwar il-fertilità, indeboliment fil-fertilità ġiet osservata fi ġrieden femminili li kienu qed jingħataw capecitabine; madankollu, dan l-effett kien reversibbli wara perjodu mingħajr medicina. Barra minn hekk, waqt studju ta' 13-il ġimgħa, tibdil atrofik u deġenerattiv seħħ f'organi riproduttivi ta' ġrieden maskili; madankollu dawn l-effetti kienu reversibbli 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-abortion u l-mewt tal-embriju kienu osservati meta ntużaw doži qawwija, iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġeniċità.

Capecitabine ma kienx mutaġeniku *in vitro* għall-batterji (test ta' Ames) jew għal ċelluli mammiferi (analizi ta' tibdil fil-ġeni tal-ħamster Ĉiniż V79/HPRT). Madankollu, bħall-analogi ta' nucleoside oħra (i.e., 5-FU), capecitabine kien klastoġeniku f'limfoċiti umani (*in vitro*) u seħħet 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

Lactose  
Microcrystalline cellulose  
Hypromellose  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate

#### Il-kisja tal-pillola

Macrogol (400)  
Hypromellose  
Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide (E172)  
Red iron oxide (E172)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen f' temperatura taħt 30 °C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Capecitabine Teva 150 mg pilloli miksija b'rita

PVC/PE/PVDC – Folja tal-aluminju li fiha 10 pilloli miksijn b'rita. Kull pakkett fih 60 pillola.

Capecitabine Teva 500 mg pilloli miksija b'rita

PVC/PE/PVDC – Folja tal-aluminju li fiha 10 pilloli miksijn b'rita. Kull pakkett fih 120 pillola.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

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

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

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

Capecitabine Teva 150 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/12/761/001

Capecitabine Teva 500 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/12/761/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' April 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 09 ta' Jannar 2017

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305,  
74770 Opava-Komarov  
Ir-Repubblika Ċeka

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Il-Pajjiżi l-Baxxi

Merckle GmbH  
Ludwig Merckle Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Il-Ġermanja

Teva Operations Poland Sp. z.o.o  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Krakow  
Il-Polonja

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

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

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

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Capecitabine Teva 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 lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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 jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen f' temperatura taht 30 °C.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/12/761/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Capecitabine Teva 150 mg pilloli miksijin b'rita

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**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 MEDIĊINALI**

Capecitabine Teva 150 mg pilloli miksijin b'rita  
Capecitabine

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

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Capecitabine Teva 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 lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

120 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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 jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taht 30 °C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/12/761/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Capecitabine Teva 500 mg pilloli miksijin b'rita

**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 MEDIĊINALI**

Capecitabine Teva 500 mg pilloli miksijin b'rita  
Capecitabine

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

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Capecitabine Teva 150 mg pilloli miksija b'rita**  
**Capecitabine Teva 500 mg pilloli miksija b'rita**  
capecitabine

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet 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 mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

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

### 1. X'inhu Capecitabine Teva u għalxiex jintuża

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

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

Capecitabine Teva jista' jintuża waħdu jew f'taħlita ma' medicini oħra.

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Capecitabine Teva

#### Tihux Capecitabine Teva:

- 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 qabel kellek reazzjonijiet severi għal terapija ta' fluoropyrimidine (grupp ta' medicini kontra l-kanċer bħal fluorouracil).
- jekk inti tqila jew qed tredda',
- jekk għandek livelli baxxi ħafna ta' ċelluli bojod jew plejtlits fid-demem (lewkoopjenija, newtropoljenija jew tromboċitopenija),
- jekk għandek problemi severi tal-fwied jew tal-kliewi,
- jekk taf li għandek nuqqas komplut tal-attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (deficjenza totali ta' DPD),
- jekk qed tiġi trtrattat issa jew kont ittrattat fl-aħħar 4 ġimgħat b'brivudine bħala parti minn terapija għal herpes zoster (ġidri r-riħ jew ħruq ta' Sant'Antnin).

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Capecitabine Teva

- jekk taf li għandek defiċjenza parzjali tal-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 bil-qalb (per eżempju taħbit tal-qalb irregolari jew uġiġh fis-sider, xedaq u dahar li jinħass meta tagħmel sforz fiżiku u kkawżat minn problemi fil-fluss tad-demmm lejn il-qalb)
- jekk għandek mard tal-moħħ (eżempju kanċer li nfirex lejn il-moħħ, jew ħsara fin-nervaturi (newropatija)
- jekk għandek żbilanċ fil-kalċju (osservat fit-testijiet tad-demmm)
- jekk għandek id-dijabete
- jekk ma tistax iżzomm ikel jew ilma f'gismek minħabba tqalligħ u rimettar sever
- jekk għandek dijarea
- jekk deidratat jew issir deidratat
- jekk għandek żbilanċ tal-joni fid-demmm tiegħek (żbilanċ fl-elettroliti, osservati fit-testijiet)
- 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 Teva, ikollok riskju akbar ta' effetti sekondarji severi (imniżzla 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 Teva. Jekk għandek attività tal-enzima mnaqqsa (defiċjenza parzjali) it-tabib tiegħek 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-ħajja.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinsab imħasseb dwar xi wiehed mill-effetti sekondarji jew jekk tinnota xi effetti sekondarji oħra li mhumiex imniżzla f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

## Tfal u adolexxenti

Capecitabine mhux indikat fit-tfal u l-adolexxenti. Tagħtix capecitabine lil tfal u adolexxenti.

## Mediċini oħra u Capecitabine Teva

Qabel il-bidu tat-trattament, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan huwa importanti ħafna, għax it-tehid ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess hin jista' jsaħħa 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 ħadt brivudine trid tistenna mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf brivudine qabel ma tibda tiehu capecitabine. Ara wkoll is-sezzjoni "Tihux Capecitabine Teva".**

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),
- ċerti mediċini użati għat-trattament ta' diversi tipi ta' kanċers jew infezzjonijiet virali (interferon alpha),

- radjuterapija u ċertu mediċini użati għat-trattament tal-kanċer (folinic acid, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan),
- mediċini użati biex jittrattaw deficijenza ta' folic acid.

### **Capecitabine Teva ma' ikel u xorb**

Għandek tiegħu Capecitabine Teva 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 tiegħu din il-mediċina.

M'għandekx tiegħu Capecitabine Teva jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

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

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

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Capecitabine Teva jista' jġiegħlek thossok sturdut, imqalla' jew għajjen. Għalhekk huwa possibbli li Capecitabine Teva jista' jaffettwa l-abilità tiegħek li ssuq karrozza jew li thaddem magni.

### **Capecitabine Teva fih lactose.**

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

### **Capecitabine Teva fih sodium**

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

## **3. Kif għandek tiegħu Capecitabine Teva**

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Capecitabine għandu jiġi 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 Teva hija bbażata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Din hija kkalkulata mit-tul u l-piż tiegħek. Id-doża tas-soltu għall-adulti hija ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem meħuda darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija). 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 m<sup>2</sup> u għandha tiegħu 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 m<sup>2</sup> u għandha tiegħu 5 pilloli ta' 500 mg darbtejn kuljum.

### **It-tabib tiegħek jgħidlek x' doża għandek bżonn tiegħu, meta trid tehodha u għal kemm għandek bżonn tehodha.**

It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tiegħu taħlita ta' pilloli ta' 150 mg u ta' 500 mg għal kull doża.

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

Normalment, pilloli Capecitabine Teva 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'taħlita ma' mediċini oħra id-doża tas-soltu għall-aduti tista' tkun inqas minn 1250 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem, u jista' jkollok bżonn tieħu l-pilloli fuq perjodu ta' ħin differenti (e.ż. kujum, mingħajr perjodu ta' waqfien).

#### **Jekk tieħu Capecitabine Teva aktar milli suppost**

Jekk tieħu aktar capecitabine milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun qabel tieħu d-doża li jmiss.

Jista' jkollok l-effetti sekondarji li ġejjin jekk tieħu ħafna aktar capecitabine milli suppost: f'ħossok imdardar jew tirremetti, dijarea, infjammazzjoni jew ulċerazzjoni tal-musrana jew ħalq, uġiħ jew fsada mill-musrana jew mill-istonku, jew depressjoni tal-mudullun tal-għadam (tnaqqis f'ċertu tipi ta' ċelluli tad-demem). Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

#### **Jekk tinsa tieħu Capecitabine Teva**

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

#### **Jekk tieqaf tieħu Capecitabine Teva**

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

**WAQQAQ** it-teħid ta' Capecitabine Teva 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-ippurjar normali tiegħek ta' kuljum jew kwalunkwe dijarea matul il-lejl.
- **Rimettar:** jekk tirremetti aktar minn darba f'perjodu ta' 24 siegħa.
- **Tqalligh:** jekk titef 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 tingiż 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' Steven-Johnson:** jekk ikollok raxx juġgħa ta' lewn aħmar jew jagħti fil-vjola li jinfirx u nfafet u/jew leżjonijiet oħra jibdeu jidhru fil-membrani mukużi (eż. ħalq u xufftejn), b'mod partikolari jekk qabel kellek sensitività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorju (eż. bronkite) u/jew deni.
- **Defiċjenza ta' DPD:** jekk għandek defiċjenza magħrufa ta' DPD, għandek riskju oghla ta' bidu akut bikri ta' tossiċità u reazzjonijiet avversi severi, ta' periklu għall-ħajja jew fatali kkawżati minn Capecitabine Teva (eż. stomatite, infjammazzjoni tal-mukuża, dijarea, newtopenija, u newrotossiċità).

- **Anġjoedema:** fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin – jista' jkollok b'zonn trattament mediku urġenti: nefha l-aktar tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-gerżuma li tagħmilha diffiċli biex tibra' jew tieħu n-nifs, ħakk u raxx. Dan jista' jkun sinjal ta' anġjoedema.

Jekk tilqagħhom kmieni, dawn l-effetti sekondarji s-soltu jitjiebu fi żmien jumejn sa 3 tjiem wara l-waqfien tat-trattament. Madankollu, jekk dawn l-effetti sekondarji jkomplu, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik istruzzjonijiet biex terġa' tibda t-trattament b'doża aktar baxxa.

Jekk ikollok stomatite severa (feriti f'ħalqek u/jew fil-gerżuma), infjammazzjoni tal-mukuża, dijarea, newtopenija (riskju akbar ta' infezzjonijiet), jew newrotossicità 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 jintuża waħdu, effetti sekondarji komuni ħafna li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna minn kull 10 huma:

- uġiġħ addominali
- raxx, ġilda xotta jew ħakk tal-ġilda
- għeja
- telf t'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 Teva temporanjament. Dan jgħin biex tnaqqas il-probabbilità li l-effett sekondarju jkompli jew isir sever.

Effetti sekondarji oħra huma:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10) jinkludu:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demem jew ċelluli homor tad-demem (osservati f'testijiet)
- deidratazzjoni, telf ta' piż
- nuqqas ta' rqad (insomnja), depressjoni
- uġiġħ ta' ras, ħedla ta' ngħas, sturdament, sensazzjoni mhux normali fil-ġilda (sensazzjoni ta' tnemnim jew tingiż), bidliet fit-togħma
- irritazzjoni fl-għajnejn, zieda fid-dmugh, ħmura fl-għajnejn (konguntivite)
- infjammazzjoni fil-vini (tromboflebite)
- qtugħ ta' nifs, fsada mill-immieher, sogħla, immieher inixxi
- ponot tad-deni jew infezzjonijiet oħra kkawżati minn herpes
- infezzjonijiet fil-pulmun jew fis-sistema respiratorja (eż. pnemonja jew bronkite)
- fsada mill-musrana, stitikezza, uġiġħ fl-addome ta' fuq, indigestjoni, gass żejjed, ħalq xott
- raxx tal-ġilda, telf ta' xagħar (alopecja), ħmura tal-ġilda, ġilda xotta, ħakk (pruritus), tibdil fil-kulur tal-ġilda, telf tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda, disturb fid-dwiefer
- uġiġħ fil-ġogi, jew fir-riġlejn jew dirgħajn (estremitajiet), sider jew dahar
- deni, nefha fir-riġlejn jew dirgħajn, thossok ma tiflaħx
- problemi bil-funzjoni tal-fwied (osservati fit-testijiet tad-demem) u zieda ta' bilirubin fid-demem (eliminat mill-fwied)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100) jinkludu:

- infezzjoni fid-demem, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fil-ġilda, infezzjonijiet fl-immieher u fil-gerżuma, infezzjonijiet mill-moffa (inkluż dawk tal-ħalq), influwenza, gastroenterite, axxess tas-sniien
- għoqiedi taħt il-ġilda (lipoma)
- tnaqqis fiċ-ċelluli tad-demem inkluż plejtlits, demem debboli (osservat fit-testijiet)

- allergija
- dijabete, tnaqqis fil-potassium fid-demmm, dgħjufija kkawżata minn nuqqas ta' ikel sustanzjuż, zieda ta' trigliċeridi fid-demmm
- stat ta' konfużjoni, attacki ta' paniku, burdata depressa, tnaqqis fil-libido
- diffikultà biex titkellem, indeboliment fil-memorja, telf ta' koordinazzjoni fil-moviment, disturb fil-bilanċ, hażs hażin, hażsara fin-nervaturi (newropatija) u problemi bis-sensazzjoni
- vista mċajpra jew doppja
- vertigo, uġiġħ fil-widnejn
- taħbit tal-qalb irregolari u palpitazzjonijiet (arritmija), uġiġħ fis-sider u attack ta' qalb (infart)
- emboli ta' demm fil-vini l-fondi, pressjoni għolja jew baxxa, fwawar, riġlejn u dirġhajjn keshin (estremitàjiet), ponot vjola fil-ġilda
- emboli ta' demm fil-vini tal-pulmun (emboliżmu pulmonari), kollass tal-pulmun, tisgħol id-demmm, azzma, qtugħ ta' nifs meta tistrapazza
- ostruzzjoni fl-imsaren, gabra ta' fluwidu fl-addome, infjammazzjoni tal-musrana ż-żgħira jew il-kbira, tal-istonku jew l-esofagu, uġiġħ fil-parti t'isfel tal-addome, skomdu fl-addome, hruq ta' stonku (rifluss ta' ikel mill-istonku), demm fl-ippurgar
- suffejra (il-ġilda u l-għajnejn jisfaru)
- ulċera jew nuffata fil-ġilda, reazzjoni tal-ġilda għad-dawl tax-xemx, il-pali tal-idejn jihmaru, nefha jew uġiġħ fil-wiċċ
- nefha jew ebusija tal-ġogi, uġiġħ fl-għadam, dgħjufija jew ebusija fil-muskoli
- gabra ta' fluwidu fil-kliwi, zieda fil-frekwenza tal-awrina matul il-lejl, inkontinenza, demm fl-awrina, zieda fil-kreatinina fid-demmm (sinjal ta' disfunzjoni tal-kliwi)
- fsada mhux tas-soltu mill-vaġina
- nefha (edima), tkexkix ta' bard u tertir

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000) jinkludu:

- anġjoedema (nefha l-aktar tal-wiċċ, tax-xoffa, tal-ilsien jew tal-gerżuma, hażs u raxx)

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

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10) jinkludu:

- livell imnaqqas ta' sodium, magnesium jew calcium fid-demmm, zieda ta' zokkor fid-demmm
- uġiġħ fin-nervaturi
- tisfir jew żarżir fil-widnejn (tinnitus), telf tas-smiġħ
- infjammazzjoni tal-vini
- sulluzzu, bidla fil-vuċi
- uġiġħ jew sensazzjoni mibdula/mhux normali fil-halq, uġiġħ fix-xedaq
- għaraq, għaraq matul il-lejl
- spażmi fil-muskoli
- diffikultà biex tgħaddi l-awrina, demm jew proteina fl-awrina
- tbenġil jew reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (ikkawżati minn mediċini mogħtija permezz ta' injezzjoni fl-istess waqt)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000) jinkludu:

- djuq jew sadd tal-kanal tad-dmugħ (stenosi tal-kanal tad-dmugħ)
- insuffiċjenza tal-fwied
- infjammazzjoni li twassal għal disfunzjoni jew sadd fis-sekrezzjoni tal-bili (epatite kolestatika)
- bidliet speċifiċi fl-elettrokardjogramma ( titwil ta' QT)
- ċertu tipi ta' arritmija (inkluz fibrillazzjoni tal-ventrikolu, torsade de pointes, u bradikardija)
- infjammazzjoni fl-għajnejn li tikkawża uġiġħ fl-għajnejn u possibbilment problemi fil-vista
- infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja ħomor bil-qoxra kkawżata minn marda fis-sistema immune



Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000) jinkludu:

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem 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-medicina.

## **5. Kif taħžen Capecitabine Teva**

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

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

Aħžen f'temperatura taħt 30 °C.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Capecitabine Teva:**

- Is-sustanza attiva hi capecitabine.
- Capecitabine Teva 150 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg capecitabine.
- Capecitabine Teva 500 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg capecitabine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
- Qalba tal-pillola: lactose, microcrystalline cellulose, hypromellose, croscarmellose sodium, magnesium stearate.
- Kisja tal-pillola: macrogol 400, hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172).

### **Kif jidher Capecitabine Teva u l-kontenut tal-pakkett**

#### Capecitabine Teva 150 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita ta' lewn il-ġilda, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'iskrizzjoni "C" fuq naħa waħda u "150" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli jiġu f'folji li fihom 10 pilloli miksijin b'rita. Kull pakkett fih 60 pillola.

#### Capecitabine Teva 500 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita ta' lewn il-ġilda, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ovali, b'iskrizzjoni "C" fuq naħa waħda u "500" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli jiġu f'folji li fihom 10 pilloli miksijin b'rita. Kull pakkett fih 120 pillola.

## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Il-Pajjiżi l-Baxxi

### **Manifattur**

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Opava-Komarov  
Ir-Repubblika Ċeka

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Il-Pajjiżi l-Baxxi

Merckle GmbH  
Ludwig Merckle Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Il-Ġermanja

Teva Operations Poland Sp. z.o.o  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Krakow  
Il-Polonja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

#### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

#### **Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

#### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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