ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

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

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

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

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

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Capecitabine medac huwa indikat għat-trattament ta':

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

- bħala monoterapijagħat-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 jitkompla l-użu ta' anthracycline.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Pożoloġija
Pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 5.1):

Monoterapija
Kanċer tal-kolon, tal-kolorektum u tas-sider
Mogħti bħala 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' 1,250 mg/m² mogħtija darbtejn kuljum (fil-għodu u fil-għaxija; ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 2,500 mg/m²) għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem. Trattamentawżiljarju f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III huwa rakkomandat għal total ta' 6 xhur.

Terapija kombinata
Kanċer tal-kolon, kolorektum u tal-istonku
F'terapija kombinata, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine għandha titnaqqas għal 800 – 1,000 mg/m² meta mogħti darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, jew għal 625 mg/m² darbtejn kuljum meta mogħti b'mod kontinwu (ara sezzjoni 5.1). Għall-kombinazzjoni ma' irinotecan, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 800 mg/ m² meta jingħata darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem ikkombinat ma' irinotecan 200 mg/m² f'jum 1. L-inklużjoni ta' bevacizumab f'kors ta' taħlita ma kellu l-ebda effett fuq id-doża tal-bidu ta' capecitabine. Medikazzjoni minn qabel biex tinżamm idratazzjoni u effett kontra r-rimettar skont is-sommarju tal-karattersitiċi tal-prodott ta' cisplatin għandha tinbeda qabel l-għotja 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' 1,250 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il jum segwita minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, flimkien ma' 75 mg/m² docetaxel mogħti bħala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat. Medikazzjoni minn qabel b'corticosteroid orali bħal dexamethasone skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' docetaxel għandu jinbeda qabel l-għotja ta' docetaxel għall-pazjenti li qed jirċievu taħlita ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel.

Kalkulazzjonijiet tad-doża ta' Capecitabine medac

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

	Livell ta' doża ta' 1,250 mg/m² (darbtejn kuljum)				
	Doża kollha 1,250 mg/m²	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/m²	Doża mnaqqsa (50 %) 625 mg/m²
Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m²)	Doża kull għotja (mg)	150 mg	500 mg	Doża kull għotja (mg)	Doża kull għotja (mg)
≤ 1.26	1,500	-	3	1,150	800
1.27 - 1.38	1,650	1	3	1,300	800
1.39 - 1.52	1,800	2	3	1,450	950
1.53 - 1.66	2,000	-	4	1,500	1,000
1.67 - 1.78	2,150	1	4	1,650	1,000
1.79 - 1.92	2,300	2	4	1,800	1,150
1.93 - 2.06	2,500	-	5	1,950	1,300
2.07 - 2.18	2,650	1	5	2,000	1 300
≥ 2.19	2,800	2	5	2,150	1,450

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

	Livell ta' doża ta' 1,000 mg/m² (darbtejn kuljum)				
	Doża kollha 1,000 mg/m²	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/m²	Doża mnaqqsa (50 %) 500 mg/m²
Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m²)	Doża kull għotja (mg)	150 mg	500 mg	Doża kull għotja (mg)	Doża kull għotja (mg)
≤ 1.26	1,150	1	2	800	600
1.27 - 1.38	1,300	2	2	1,000	600
1.39 - 1.52	1,450	3	2	1,100	750
1.53 - 1.66	1,600	4	2	1,200	800
1.67 - 1.78	1,750	5	2	1,300	800
1.79 - 1.92	1,800	2	3	1,400	900
1.93 - 2.06	2,000	-	4	1,500	1,000
2.07 - 2.18	2,150	1	4	1,600	1,050
≥ 2.19	2,300	2	4	1,750	1,100

Aġġustamenti tal-pożoloġija waqt it-trattament

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

Gradi ta' tossiċità*	**Tibdiliet fid-doża f'ċiklu ta' trattament**	**Aġġustament fid-doża għaċ-ċiklu/doża li jmiss (% tad-doża tal-bidu)**
• *Grad 1*	Żomm il-livell tad-doża	Żomm il-livell tad-doża
• *Grad 2*		
-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	Mhux applikabbli
• *Grad 3*		
-L-ewwel dehra	Interrompi sakemm riżolta għal grad 0 - 1	75 %
-It-tieni dehra		50 %
-It-tielet dehra	Waqqaf it-trattament għal-kollox	Mhux applikabbli
• *Grad 4*		
-L-ewwel dehra	Waqqaf għal-kollox *jew* 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	Mhux applikabbli

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

Ematoloġija
Pazjenti b'għadd ta' newtrofili fil-linja bażi ta' < 1.5 x 10^9/L u/jew b'għadd ta' trombożiti ta' < 100 x 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 x 10^9/L jew jekk l-għadd tal-plejtlits jaqa' taħt 75 x 10^9/L, it-trattament b'capecitabine għandu jitwaqqaf.

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

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

Waqt ċiklu ta' trattament għal dawk it-tossiċitajiet ikkunsidrati mit-tabib tat-trattament li mhux relatati ma' capecitabine, capecitabine għandu jitkompla u d-doża tal-prodott mediċinali l-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-ħtiġijiet għal bidu mill-ġdid ta' capecitabine.

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

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

<u>*Aġġustamenti fil-pożoloġija għall-popolazzjonijiet speċjali*</u>

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

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

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

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

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

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

<u>Metodu ta' kif għandu jingħata</u>
Pilloli Capecitabine medac għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma fi żmien 30 minuta wara ikla.
Pilloli Capecitabine medac m'għandhomx jiġu mfarrka jew maqsuma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Passat mediku ta' reazzjonijiet serji u mhux mistennija għat-terapija bi fluoropyrimidine,
- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1, jew għal fluorouracil,
- Defiċjenza totali magħrufa ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ara sezzjoni 4.4),
- Waqt it-tqala u t-treddigħ,
- F'pazjenti b'lewkopenja, newtropenja, jew trombożitopenja severa,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina taħt 30 ml/min),
- Trattament reċenti jew fl-istess waqt bi brivudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5 għall-interazzjoni bejn mediċina 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, uġigħ addominali, tqalligħ, stomatite u s-sindromu tal-idejn u s-saqajn (HFS, reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u fis-saqajn, eritrodisasteżija palmari-plantari). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi huma riversibbli 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' ≥ 10 ħmieġ/kuljum jew dijarea b'ħafna demm jew il-bżonn ta' appoġġ parenterali. Għandu jsir tnaqqis fid-doża skont il-bżonn (ara sezzjoni 4.2).

Deidratazzjoni
Id-deidratazzjoni għandha tiġi evitata jew ikkoreġuta mill-bidu. Pazjenti bl-anoreksja, astenja, tqalligħ, 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 isseħħ deidratazzjoni ta' grad 2 (jew ogħla), it-trattament b'capecitabine għandu jitwaqqaf minnufih u d-deidratazzjoni kkoreġuta. It-trattament m'għandux jerġa jinbeda qabel il-pazjent jiġi idratat mill-ġdid u fatturi ta' kawża jiġu kkoreġuti jew ikkontrollati. Modifikazzjonijiet tad-doża applikati għandhom jiġu applikati għall-avvenniment avvers li kkawżha, skont il-ħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Sindromu tal-idejn u s-saqajn
HFS magħruf ukoll bħala reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn jew eritrodisasteżija palmari-plantari jew eritema akrali kkaġunata mill-kemjoterapija.
HFS ta' grad 1 huwa definit bħala tnemnim, disestesja/parestesja, tingiż, nefħa mingħajr uġigħ jew eritema tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità li ma ttellifx l-attivitajiet normali tal-pazjent.
HFS ta' Grad 2 huwa eritema bl-uġigħ u nefħa tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità li taffettwa l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum tal-pazjent.
HFS ta' Grad 3 huwa tqaxxir mxarrab tal-ġilda, ulċerazzjoni, nfafet u uġigħ 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. HFS persistenti jew severa (Grad 2 u aktar) eventwalment tista' twassal għal telf ta' marki tas-swaba li jista' jkollu impatt fuq l-identifikazzjoni tal-pazjent. Jekk isseħħ HFS ta' grad 2 jew 3, l-għoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott sakemm ir-reazzjoni tieqaf jew tnaqqas fl-intensità għal grad 1. Wara HFS ta' grad 3, id-doži ta' capecitabine li jmissu għandhom jiġu mnaqqsa. Meta capecitabine u cisplatin jintużaw flimkien, l-użu ta' vitamina B_6 (pyridoxine) mhux rakkomandat għat-trattament profilattiku sintomatiku jew sekondarju ta' HFS, minħabba rapporti

ppublikati li hija tista' tnaqqas l-effikaċja ta' cisplatin. Hemm xi evidenza li dexpanthenol huwa effettiv għall-profilassi ta' HFS f'pazjenti ttrattati b'capecitabine.

Kardjotossiċità
Il-kardjotossiċità 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 kardjomijopatija 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 iperkalċimja
Ipo- jew iperkalċimja ġew irrapportati waqt it-trattament b'capecitabine. Trid tingħata attenzjoni lill-pazjenti li diġa għandhom ipo- jew iperkalċimja (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 newropatija (ara sezzjoni 4.8).

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

Antikoagulazzjoni b'derivattiv ta' coumarin
Fi studju dwar l-interazzjoni waqt l-għoti ta' doża waħda ta' warfarin, kien hemm żieda sinifikattiva fil-medja tal-AUC (+57 %) ta' S-warfarin. Dawn ir-riżultati jissuġġerixxu interazzjoni, x'aktarx minħabba l-impedizzjoni minn capecitabine tas-sistema tal-isoenżimi taċ-ċitokromju P450 2C9. Pazjenti li qed jieħdu capecitabine u terapija ta' antikoagulazzjoni b'derivattiv tal-coumarin mill-ħalq flimkien għandu jkollhom r-respons antikoagulanti tagħhom (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali [INR - *International Normalised Ratio*] jew 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-mediċini. Għandu jkun hemm perjodu ta' stennija ta' mill-inqas 4 ġimgħat bejn it-tmiem tat-trattament bi brivudine u l-bidu tat-terapija b'capecitabine. It-trattament bi brivudine jista' jibda 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' capecitabine (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). F'każ ta' għoti aċċidentali ta' brivudine lil pazjenti li qed jiġu ttrattati b'capecitabine, għandhom jittieħdu miżuri effettivi biex titnaqqas it-tossiċità ta' capecitabine. Huwa rakkomandat dħul immedjat l-isptar. Għandhom jinbdew il-miżuri kollha biex jiġu evitati infezzjonijiet sistemiċi u deidratazzjoni.

Indeboliment tal-fwied
Fin-nuqqas ta' informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, l-użu ta' capecitabine għandu jiġi osservat b'attenzjoni f'pazjenti li l-fwied tagħhom ma jaħdimx normali b'mod ħafif 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 żieda fil-livelli ta' bilirubin ta' > 3.0 x ULN relatata mat-trattament jew żieda fil-livell ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) ta' > 2.5 x ULN relatata mat-trattament. It-trattament b'capecitabine li jittieħed waħdu jista' jitkompla meta l-bilirubin jonqos għal ≤ 3.0 x ULN jew l-aminotransferases epatiċi jitnaqqsu għal ≤ 2.5 x ULN.

Indeboliment tal-kliewi
Reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina 30 - 50 ml/min) iseħħu 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' defiċjenza ta' DPD normalment isseħħ matul l-ewwel ċiklu tat-trattament jew wara żieda fid-doża.

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

Defiċjenza parzjali ta' DPD
Hu stmat li d-defiċjenza parzjali ta' DPD taffettwa 3-9% tal-popolazzjoni Kawkasa. Pazjenti b'defiċjenza 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-defiċjenza ta' DPD għandha tiġi kkunsidrata bħala parametru li jmissu jitqies flimkien ma' miżuri 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 defiċjenza ta' DPD
Hu rrakkomandat li jiġi ttestjat il-fenotip u/jew il-ġenotip qabel jinbeda t-trattament bi Capecitabine medac minkejja li hemm inċertezzi rigward l-aħjar metodoloġiji għall-ittestjar ta' qabel it-trattament. Għandhom jiġu kkunsidrati l-linji gwida kliniċi li japplikaw.

Funzjoni tal-kliewi indebolita tista' twassal għal żieda fil-livelli ta' uracil fid-demm b'riskju ta' dijanjosi żbaljata ta' defiċjenza ta' DPD f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi. Capecitabine huwa kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.3).

Karatterizzazzjoni ġenotipika tad-defiċjenza ta' DPD
L-ittestjar ta' qabel it-trattament għal mutazzjonijiet rari tal-ġene DPYD jista' jidentifika pazjenti b'defiċjenza ta' DPD.

L-erba' varjanti ta' DPYD c.1905+1G>A [magħruf ukoll bħala 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 jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' tossiċità li tkun severa jew ta' theddida għall-ħajja.

Ċerti mutazzjonijiet omożigotiċi u dawk eterożigotiċi 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 ineżistenti f'popolazzjonijiet ta' oriġini Afrikana (-Amerikana) jew Asjatika.

Karatterizzazzjoni tal-fenotip tad-defiċjenza ta' DPD
Għall-karatterizzazzjoni tal-fenotip tad-defiċjenza ta' DPD, hu rrakkomandat li jiġu mkejla l-livelli tad-demm qabel it-terapija tas-substrat endoġenu ta' DPD uracil (U) fil-plażma.
Konċentrazzjonijiet ogħla ta' uracil qabel it-trattament huma assoċjati ma' riskju akbar ta' tossiċità. Minkejja li hemm inċertezzi dwar il-limiti ta' uracil li jiddefinixxu defiċjenza totali u parzjali ta' DPD, livell ta' uracil fid-demm ta' ≥ 16 ng/mL u < 150 ng/mL għandu jitqies bħala indikattiv ta' defiċjenza parzjali ta' DPD u assoċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità tal-fluoropyrimidine. Livell ta' uracil fid-demm ta' ≥ 150 ng/mL għandu jitqies bħala indikattiv ta' defiċjenza totali ta' DPD u assoċjat ma' riskju ta' tossiċità tal-fluoropyrimidine li tkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali. Il-livelli ta' uracil fid-demm għandhom jiġu interpretati b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni indebolita tal-kliewi (ara "Ittestjar għal defiċenza ta' DPD' hawn fuq).

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

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

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

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

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

Brivudine
Ġiet deskritta interazzjoni ta' sinifikanza klinika bejn brivudine u fluoropyrimidines (eż. capecitabine, 5-Fluorouracil, tegafur), li rriżultat mill-impedizzjoni ta' dihydropyrimidine dehydrogenase minn brivudine. Din l-interazzjoni, li twassal għal 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 (CYP2C9)
Minbarra b'warfarin, ma saru l-ebda studji formali ta' interazzjoni bejn capecitabine u sottostrati oħra ta' CYP2C9. Għandu jkun hemm attenzjoni meta capecitabine jingħata flimkien ma' sottostrati ta' 2C9 (eż., phenytoin). Ara wkoll interazzjoni ma' sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demm derivati minn coumarin taħt, u sezzjoni 4.4.

Antikoagulanti derivattivi ta' coumarin
Bdil fil-parametri tal-koagulazzjoni u/jew fil-fsada ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jieħdu capecitabine waqt trattament b'antikoagulanti derivattivi ta' 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' isoenżima 2C9, iżda m'għandu l-ebda effect fuq l-isoenżimi 1A2 u 3A4. Pazjenti li qed jieħdu antikoagulanti derivattiv ta' coumarin flimkien ma' capecitabine, għandhom jiġu osservati regolarment għal tibdil fil-parametri tal-koagulazzjoni tagħhom (PT jew INR) u d-doża tal-antikoagulanti 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 jieħdu 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 effett maġġuri fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu. Madankollu, folinic acid għandu effett fuq il-farmakodinamika ta' capecitabine u t-tossiċità tiegħu tista' tiġi msaħħa minn folinic acid: id-doża massima tollerata (MTD) ta' capecitabine waħdu bl-użu ta' kors intermittenti huwa ta' 3,000 mg/m² kuljum filwaqt li l-MTD hija biss ta' 2,000 mg/ m² kuljum meta capecitabine jittieħed flimkien ma' folinic acid (30 mg meħud mill-ħalq darbtejn kuljum). It-tossiċità msaħħa tista' tkun rilevanti meta wieħed jaqleb minn 5-FU/LV għall-kors b'capecitabine. Dan jista' jkun rilevanti wkoll b'supplimentazzjoni ta' folic acid għal defiċjenza ta' folate minħabba x-xebħ bejn folinic acid u folic acid.

Antaċidi
L-effett ta' antaċidi li fihom aluminium hydroxide u magnesium hydroxide fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine kien investigat. Kien hemma żjieda żgħira fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' capecitabine u metabolit wieħed 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR); ma kien hemm l-ebda effett fuq il-3 metaboliti maġġuri: 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR), 5-FU u α-fluoro-β-alanine (FBAL).

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

Interferon alfa
L-MTD ta' capecitabine kienet ta' 2,000 mg/m² kuljum meta meħud flimkien ma' interferon alfa-2a (3 MIU/m² kuljum) imqabbla ma' 3,000 mg/m² kuljum meta capecitabine jintuża waħdu.

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

Oxaliplatin
L-ebda differenzi ta' sinifikanza klinika fl-espożizzjoni għal capecitabine jew għall-metaboliti tiegħu, platinum ħieles jew platinum totali ma dehru meta capecitabine ingħata f'taħlita ma' oxaliplatin jew f'taħlita 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-għoti ma' ikel, huwa rakkomandat li capecitabine jingħata mal-ikel. L-għoti mal-ikel inaqqas ir-rata tal-assorbiment ta' capecitabine (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa
Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu 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 użaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal 3 xhur wara l-aħħar doża ta' capecitabine.

Tqala
M'hemmx studji dwar nisa tqal li qed użaw 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-għoti ta' capecitabine kkawża mewt tal-embriju u teratoġeniċità. Dawn is-sejbiet huma l-effetti mistennija tad-derivattivi ta' fluoropyrimidine. Capecitabine m'għandux jingħata waqt it-tqala.

Treddigħ
Mhuwiex 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 mhuwiex magħruf, it--treddigħ għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'capecitabine u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Fertilità
M'hemm l-ebda *data* dwar capecitabine u l-impatt tiegħu fuq il-fertilità. L-istudji pivitali dwar capecitabine inkludew nisa li jista' jkollhom it-tfal u rġiel biss jekk dawn qablu li użaw 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-ħila biex issuq u tħaddem magni

Capecitabine għandu effett żgħir jew moderat fuq il-ħila biex issuq u tħaddem maġni. Capecitabine jista' jikkawża sturdament, għeja u tqalligħ.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil globali ta' sigurtà ta' capecitabine huwa bbażat fuq tagħrif minn aktar minn 3,000 pazjent ittrattati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine f'taħlita ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'indikazzjonijiet multipli. Il-profili 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-disinji tal-istudju u r-riżultati maġġuri tal-effikaċja.

L-aktar ADRs relatati mat-trattament irrappurtati b'mod frekwenti u/jew ta' rilevanza klinika kienu disturbi gastrointestinali (speċjalment dijarea, tqalligħ, rimettar, uġigħ addominali, stomatite), HFS (eritrodisasteżija palmari-plantari), għeja, astenja, anoreksja, kardjotossiċità, disfunzjoni renali miżjuda f'dawk b'funzjoni renali kompromessa minn qabel, u tromboži/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 (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 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 bbażati fuq analiżi globali ta' tagħrif dwar is-sigurtà minn tliet studji maġġuri li kienu jinkludu aktar minn 1,900 pazjent (studji M66001, SO14695, u SO14796). L-ADRs huma miżjuda mal-ġrupp ta' frekwenza xieraq skont l-inċidenza totali mill-analiżi globali.

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

Sistema tal-ġisem	**Komuni ħafna** ***Kull grad***	**Komuni** ***Kull grad***	**Mhux komuni** ***Severi u/jew ta' periklu għall-ħajja (grad 3 - 4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament***	**Rari/Rari ħafna (Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq)**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	-	Infezzjoni virali tal-Herpes, Nasofarinġite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel	Sepsis, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Ċellulite, Tonsillite, Farinġite, Kandidajasi orali, Influwenza, Gastroenterite, Infezzjoni mill-moffa, Infezzjoni, Axxess f'sinna	-
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati	-	-	Lipoma	-
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	-	Newtropenija, Anemija	Newtropenija bid-deni, Panċitopenija, Granuloċitopenija, Trombożitopenija, Lewkopenija, Anemija emolitika, INR miżjud/Ħin ta' Prothrombin imtawwal	-

Sistema tal-ġisem	Komuni ħafna *Kull grad*	Komuni *Kull grad*	Mhux komuni *Severi u/jew ta' periklu għall-ħajja (grad 3 - 4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament*	Rari/Rari ħafna (Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq)
Disturbi fis-sistema immuni	-	-	Sensittività eċċessiva	Anġjoedema (rari)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja	Deidratazzjoni, Tnaqqis fil-piż	Dijabete, Ipokalimja, Disturbi fl-aptit, Nutrizzjoni ħażina, Ipertrigliċeridemija	-
Disturbi psikjatriċi	-	Nuqqas ta' rqad, Depressjoni	Stat ta' konfużjoni, Attakk ta' paniku, Burdata depressa, Tnaqqis fil-libido	-
Disturbi fis-sistema nervuża	-	Uġigħ ta' ras, Letarġija, Sturdament, Parasteżija, Disgewsja	Afasja, Nuqqas tal-memorja, Ataxja, Sinkope, Disturbi fil-bilanċ, Disturbi fis-sensi, Newropatija periferali	Lewkoenċefalopatija tossika (rari ħafna)
Disturbi fl-għajnejn	-	Żieda fid-dmugħ, Konġuntivite, Irritazzjoni fl-għajnejn	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, Diplopja	Stenożi tal-kanal tad-dmugħ (rari), Disturbi fil-kornea (rari), Keratite (rari), Keratite ttikkjata (rari)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	-	-	Vertigo, Uġigħ fil-widnejn	-
Disturbi fil-qalb	-	-	Anġina instabbli, Anġina pectoris, Iskemija mijokardjali, Fibrillazzjoni atrijali, Arritmija, Takikardija, Takikardija tas-sinus, Palpitazzjonijiet	Fibrillazzjoni tal-ventrikolu (rari), Titwil ta' QT (rari), Torsade de pointes (rari), Bradikardija (rari), Vażospażmu (rari)
Disturbi vaskulari	-	Tromboflebite	Tromboži fil-vini l-kbar, Ipertensjoni, Petekje, Fwawar, Kesħa fil-periferi	-
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	-	Qtugħ ta' nifs, Epistassi, Sogħla, Rinorreja	Emboliżmu pulmonari, Pnewmotorax, Emoptisi, Ażżma, Qtugħ ta' nifs mal-eżerċizzju	-

Sistema tal-ġisem	Komuni ħafna *Kull grad*	Komuni *Kull grad*	Mhux komuni *Severi u/jew ta' periklu għall-ħajja (grad 3 - 4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament*	Rari/Rari ħafna (Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq)
Disturbi gastrointestinali	Dijarea, Rimettar, Tqalligħ, Stomatite, Uġigħ addominali	Fsada gastrointestinali, Stitikezza, Uġigħ fil-parti ta' fuq tal-addome, Dispepsja, Gass, Ħalq xott	Sadd intestinali, Axxite, Enterite, Gastrite, Disfaġija, Uġigħ fil-parti t'isfel tal-addome, Osofaġite, Skumdità addominali, Marda ta' rifluss gastro-osofaġali, Kolite, Demm fl-ippurgar	-
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	-	Iperbilirubinemija, Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Suffejra	Insuffiċjenza tal-fwied (rari), Epatite kolestatika (rari)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Sindromu ta' eritrodisasteżija 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, Urtikarja, Reazzjoni ta' fotosensittività, Eritema tal-idejn, Nefħa fil-wiċċ, Purpura, Sindrome ta' tifkira tar-radjazzjoni	*Lupus erythematosus* tal-ġilda (rari), Reazzjonijiet severi fil-ġilda bħas-Sindrome ta' Stevens-Johnson u Nekrolisi tossika tal-Epidermide (rari ħafna) (ara sezzjoni 4.4.)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	-	Uġigħ fl-estremitajiet, Uġigħ fid-dahar, Artralġja	Nefħa fil-ġogi, Uġigħ fl-għadam, Uġigħ fil-wiċċ, Eġħbusija muskolu-skeletrali, Dgħjufija muskolari	-
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	-	-	Idronefrożi, Inkontinenza tal-awrina, Ematurja, Nokturja, Żieda tal-kreatinina fid-demm	-
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	-	-	Emorraġija fil-vaġina	-

Sistema tal-ġisem	Komuni ħafna *Kull grad*	Komuni *Kull grad*	Mhux komuni *Severi u/jew ta' periklu għall-ħajja (grad 3 - 4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament*	Rari/Rari ħafna (Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja, Astenja	Deni, Edima periferali, Tħossok ma tiflaħx, Uġigħ fis-sider	Edima, Tertir, Marda bħall-influwenza, Rogħda, Żieda tat-temperatura tal-ġisem	-

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

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

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

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

Sistema tal-ġisem	Komuni ħafna *Kull grad*	Komuni *Kull grad*	Rari/Rari ħafna (Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	-	Herpes zoster, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Kandidajasi orali, Infezzjoni fl-apparat repiratorju ta' fuq, Rinite, Influwenza, +Infezzjoni, Herpes orali	-
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	+Newtropenija, +Lewkopenija, +Anemija, +Deni newtropeniku, Trombożitopenija	Depressjoni tal-mudullun, +Newtropenija bid-deni	-
Disturbi fis-sistema immuni	-	Sensittività eċċessiva	-
Disturbi fil-metaboliżmu u	Tnaqqis fl-aptit	Ipokalimja, Iponatrimja,	-

Sistema tal-ġisem	Komuni ħafna *Kull grad*	Komuni *Kull grad*	Rari/Rari ħafna (Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq)
n-nutrizzjoni		Ipomagnesimja, Ipokalċimja, Ipergliċemija	
Disturbi psikjatriċi	-	Disturbi fl-irqad, Ansjetà	-
Disturbi fis-sistema nervuża	Parasteżija, Disasteżija, Newropatija periferali, Newropatija sensorjali periferali, Disgewżja, Uġigħ ta' ras	Newrotossiċità, Tregħid, Nevralġija, Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, Ipoestesija	-
Disturbi fl-għajnejn	Żieda fid-dmugħ	Disturbi fil-vista, Għajn tinħass xotta, Uġigħ fl-għajn, Indeboliment fil-vista, Vista mċajpra	-
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	-	Tinnitus, Ipoakusis	-
Disturbi fil-qalb	-	Fibrillazzjoni atrijali, Iskemija/infart kardijaku	-
Disturbi vaskulari	Edima fir-riġlejn, Pressjoni għolja, +Emboliżmu u tromboži	Fwawar, Pressjoni baxxa, Kriżi ipertensiva, Fwawar, Infjammazzjoni fil-vini	-
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġigħ fil-griżmejn, Disasteżija tal-faringi	Sulluzzu, Uġigħ faringolaringali, Disfonija	-
Disturbi gastrointestinali	Stitikezza, Dispepsja	Emorraġija fl-apparat gastrointestinali ta' fuq, Ulċerazzjoni fil-ħalq, Gastrite, Distensjoni addominali, marda tar-rifluss gastro-osofagali, Uġigħ fil-ħalq, Disfaġija, Emorraġija mir-rektum, Uġigħ fil-parti t'isfel tal-addome, Disestesija orali, parestesija orali, Ipoestesija, Skomdu addominali	-
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	-	Funzjoni epatika mhux normali	-
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja, Disturb fid-dwiefer	Iperidrosi, Raxx b'eritema, Urtikarja, Tgħereq ħafna matul il-lejl	-
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijalġja, Artralġja, Uġigħ fl-estremitajiet	Uġigħ fix-xedaq, Spażmi fil-muskoli, Trismus,	-

Sistema tal-ġisem	Komuni ħafna *Kull grad*	Komuni *Kull grad*	Rari/Rari ħafna (Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq)
		Indebboliment muskolari	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	-	Ematurja, Proteina fl-awrina, Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi, Disurja	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni (rari)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni, Debbulizza, +Letarġija, Intolleranza għat-temperatura	Infjammazzjoni fil-mukoża, Uġigħ fid-dirgħajn jew/u fir-riġlejn, Uġigħ, Rogħda ta' bard, Uġigħ fis-sider, Marda bħall-infulwenza, +Deni, Reazzjoni relatata mal-infużjoni, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Uġigħ fis-sit tal-infużjoni, Uġigħ fis-sit tal-injezzjoni	-
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	-	Kontużjoni	-

+Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq ADRs ta' kull grad. Għal termini mmarkati b'"+", l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq ADRs ta' grad 3-4. L-ADRs huma miżjuda skont l-ogħla inċidenza osservata f'wieħed mill-provi ta' taħlita maġġuri.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

HFS (ara sezzjoni 4.4)
Għad-doża ta' 1,250 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimgħat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 53 % sa 60 % fil-provi ta' monoterapija b'capecitabine (inkluż studji b'terapija 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' 1,000 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimgħat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 22 % sa 30 % f'terapija kombinata ta' capecitabine.

Meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4,700 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) seħħet f'2,066 (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' żieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS: żieda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, tnaqqis fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*kg), żieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimgħat, żieda fit-tul ta' trattament taħt studju (ġimgħat), żjieda fl-età (b'żjidiet ta' 10 snin), sess femminili, u Grupp tal-Onkoloġija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*) *performance status* fil-linja bażi tajjeb (0 kontra ≥ 1).

Dijarea (ara sezzjoni 4.4)
Capecitabine jista' jinduċi l-okkorrenza ta' dijarea, li kienet osservata f'sa 50 % tal-pazjenti.

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

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

Kardjotossiċità (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'inċidenza ta' inqas minn 0.1 %, kienu assoċjati mal-użu ta' capecitabine bħala monoterapija: kardjomijopatija, insuffiċjenza kardijaka, mewt f'daqqa, u ekstrasistoli ventrikulari.

Enċefalopatija
Barra mill-ADRs deskritti fit-Tabelli 4 u 5, u bbażat fuq analiżi globali minn tagħrif kliniku dwar is-sigurtà minn 7 provi kliniċi, enċefalopatija wkoll kienet assoċjata mal-użu ta' capecitabine bħala monoterapija b'inċidenza 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-mediċina li ġejjin: irritazzjoni fl-għajnejn, nefħa fl-għajnejn, raxx tal-ġilda, uġigħ 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' ≥ 60 sena ttrattati b'monoterapija ta' capecitabine u analiżi ta' pazjenti ttrattati b'terapija mħalta ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel uriet żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 u 4 u ta' reazzjonijiet avversi serji relatati mat-trattament meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' < 60 sena. Barra dan, pazjenti b'età ta' ≥ 60 sena ttrattati b'capecitabine flimkien ma' docetaxel kellhom irtirar aktar kmieni mit-trattament minħabba reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' < 60 sena.

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.2)
Analiżi ta' tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' capecitabine (kanċer tal-kolon u tar-rektum) u b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi, uriet żieda 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 ħafif n = 257 u 54 % f'indeboliment moderat n = 59, rispettivament) (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment moderat fil-funzjoni renali wrew żieda fir-rata ta' tnaqqis fid-doża (44 %) vs. 33 % u 32 % f'pazjenti bl-ebda indeboliment jew indeboliment ħafif tal-kliewi, u żieda 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 rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Capecitabine huwa fluoropyrimidine carbamate mhux ċitotossiku, li jiffunzjona bħala prekursur mogħti mill-ħalq tal-parti tal-molekola ċitotossika 5-FU). Capecitabine huwa attivat permezz ta' diversi passi enżimatiċi (ara sezzjoni 5.2). L-enżima 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 sinerġistiku meta jittieħed flimkien ma' docetaxel, li jista' jkun relatat maż-żieda ta' ThyPase minn docetaxel.

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

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

Monoterapija b'capecitabine f'kanċer awżiljarju tal-kolon
Tagħrif minn prova klinika multiċentrali ta' fażi III, b'pazjenti magħżula b'mod każwali b'kanċer fil-kolon fi stadju III (Dukes Ċ) u b'kontrolli jissapportja l-użu ta' capecitabine għat-trattament awżiljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (Studju XACT; M66001). F'din il-prova, 1,987 pazjent kienu magħżula b'mod każwali għat-trattament b'capecitabine (1,250 mg/m² darbtejn kuljum għal 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/m² leucovorin fil-vini segwit minn 425 mg/m² 5-FU bolus fil-vini, mill-ewwel sal-ħames jum, kull 28 jum għal 24 ġimgħa). Capecitabine kien mill-inqas ekwivalenti għal 5-FU/LV fil-vini fis-sopravvivenza bla marda fil-protokoll għal kull popolazzjoni (hazard ratio 0.92; 95 % CI 0.80-1.06). Fil-popolazzjonijiet magħżula b'mod każwali kollha, testijiet għad-differenza ta' capecitabine vs 5-FU/LV fis-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'analiżi Cox multivarjat, ippjanat minn qabel, kienet dimostrata is-superjorità ta' capecitabine meta mqabbel ma' 5-FU/LV bħala bolus. Il-fatturi li ġejjin kienu speċifikati minn qabel fil-pjan ta' analiżi statistika għall-inklużjoni fil-mudell: età, ħin mill-kirurġija sal-għażla każwali, sess, livelli ta' antiġen karċinoembrijoniku (CEA - *carcinoembryonic antigen*) fil-linja bażi, glandoli limfatiċi fil-linja bażi, u pajjiż. Fil-popolazzjoni li ntgħażlet kollha b'mod każwali, capecitabine ntwera li huwa superjuri għal

5-FU/LV għal 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' taħlita f'kanċer awżiljarju tal-kolon
Tagħrif minn prova klinika multiċentrali, ta' fażi 3 f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III (Dukes Ċ) li ntgħażlu b'mod każwali u b'kontrolli jsostni l-użu ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin (XELOX) għat-trattament awżiljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (studju NO16968). F'din il-prova, 944 pazjent kienu randomised għal ċikli ta' 3 ġimgħat għal 24 ġimgħa b'capecitabine (1,000 mg/m² darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn segwit b'perijodu ta' mistrieħ ta' ġimgħa) flimkien ma' oxaliplatin (130 mg/m² infużjoni fil-vini fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel ġurnata kull 3 ġimgħat); 942 pazjent kienu magħżula b'mod każwali għall-bolus 5-FU u leucovorin. Fl-analiżi primarja għal DFS fil-popolazzjoni ITT, XELOX intwera li huwa superjuri b'mod sinifikanti għal 5-FU/LV (HR= 0.80, 95 % CI=[0.69; 0.93]; p = 0.0045). Ir-rata ta' DFS ta' 3 snin kienet 71 % għal XELOX kontra 67 % għal 5-FU/LV. L-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 ogħla fil-grupp ta' terapija kombinata XELOX (21 %) meta mqabbla ma' dik tal-grupp ta' 5-FU/LV bħala monoterapija (9 %).

Monoterapija b'capecitabine f'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum
Informazzjoni minn żewġ provi kliniċi kkontrollati ta' fażi 3 iddisinjati b'mod identiku, multicentrali u b'għażla każwali (SO14695; SO14796), jissapportjaw l-użu ta' capecitabine għat-trattament primarju ta' kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum. F'dawn il-provi, 603 pazjenti kienu magħżula b'mod każwali għat-trattament b'capecitabine (1,250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perjodu ta' ġimgħa ta' waqfien tat-trattament u mogħtija bħala ċikli ta' 3 ġimgħat). 604 pazjenti ġew randomised għat-trattament b'5-FU u leucovorin (kors ta' Mayo: 20 mg/m² leucovorin fil-vini segwit minn 425 mg/m² 5-FU bolus fil-vini, mill-ewwel sal-ħames jum, kull 28 jum). Ir-rati oġġettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni magħżula b'mod każwali kollha (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 25.7 % (capecitabine) vs. 16.7 % (kors ta' Mayo); p < 0.0002. Iż-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 140 jum (capecitabine) vs. 144 jum (kors ta' Mayo). Is-sopravivenza medja kienet ta' 392 jum (capecitabine) vs. 391 jum (kors ta' Mayo). 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' taħlita għat-trattament ippreferut ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum
Tagħrif minn studju kliniku multiċentrali, b'pazjenti magħżula b'mod każwali u b'kontrolli ta' fażi III (NO16966) isostni l-użu ta' capecitabine f'taħlita ma' oxaliplatin jew f'taħlita ma' oxaliplatin u bevacizumab għat-trattament ippreferut ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. L-istudju kien fih żewġ partijiet: il-parti tal-bidu b'żewġ gruppi fejn 634 pazjent kienu randomised għal żewġ gruppi ta' trattament differenti, inkluż XELOX jew FOLFOX-4, u l-parti ta' 2 x 2 fatturi ta' wara fejn 1,401 pazjent kienu magħżula b'mod każwali għal erba' gruppi ta' trattament differenti, inkluż XELOX flimkien ma' plaċebo, FOLFOX-4 flimkien ma' plaċebo, XELOX flimkien ma' bevacizumab, u FOLFOX-4 flimkien ma' bevacizumab. Ara tabella 6 għall-korsijiet ta' trattament.

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

	Trattament	Doża tal-Bidu	Skeda
FOLFOX-4 jew FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m² fil-vini 2 hr	Oxaliplatin fl-Ewwel Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Leucovorin	200 mg/m² fil-vini 2 hr	Leucovorin fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	5-Fluorouracil	400 mg/m² fil-vini bolus, segwit minn 600 mg/ m² fil-vini 22 hr	Bolus/injezzjoni fil-vini ta' 5-fluorouracil, kull wieħed fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Plaċebo jew Bevacizumab	5 mg/kg fil-vini 30 - 90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimagħtejn
XELOX jew XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m² fil-vini 2 hr	Oxaliplatin fl-Ewwel Ġurnata, kull 3 ġimgħat
	capecitabine	1,000 mg/m² mill-ħalq darbtejn kuljum	capecitabine mill-ħalq darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn (segwit minn ġimgħa waħda mingħajr trattament)
	Plaċebo jew Bevacizumab	7.5 mg/kg fil-vini 30 - 90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel XELOX, kull 3 ġimgħat
5-Fluorouracil: Injezzjoni bolus fil-vini immedjatament wara leucovorin			

F'paragun globali ntwera li l-gruppi li fihom XELOX ma kienux inferjuri meta mqabbla ma' gruppi li fihom FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) fil-popolazzjoni ta' pazjenti eliġibbli 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' PFS (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 nkluż 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 nstabitx spjegazzjoni kompleta għal dan ir-riżultat.

Tabella 7 Riżultati importanti tal-effikaċja għall-analiżi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' studju NO16966

ANALIŻI PRIMARJA			
	XELOX/ XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N = 967; ITT: N = 1,017)**	**FOLFOX-4/ FOLFOX-4+P /FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1,017)**	
Popolazzjoni	**Ħin medjan sal-avveniment (ġranet)**		**HR (97.5 % CI)**
Parametru: Sopravivenza mingħajr progressjoni			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
Parametru: Sopravivenza globali			
EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)

SENA OĦRA TA' VISTI TA' WARA			
Popolazzjoni	**Ħin medjan sal-avveniment (Ġranet)**		**HR (97.5 % CI)**
Parametru: Sopravivenza mingħajr progressjoni			
EPP	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ITT	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
Parametru: Sopravivenza globali			
EPP	600	594	1.00 (0.88; 1.13)
ITT	602	596	0.99 (0.88; 1.12)

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

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

XELIRI ġie mqabbel ma' 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) fi tliet studji randomised f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. Il-korsijiet ta' XELIRI kienu jinkludu capecitabine 1,000 mg/m² darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 ta' ċiklu ta' 3 ġimgħat flimkien ma' irinotecan 250 mg/m² f'jum 1. Fl-akbar studju (BICC-C), il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu open label FOLFIRI (n = 144), 5-FU bħala bolus (mIFL) (n = 145) jew XELIRI (n = 141) u barra dan kienu randomised biex jirċievu trattament double-blind b'celecoxib jew plaċebo. 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 plaċebo. 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 rrappurtati rati eċċessivi ta' dijarea f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ta' XELIRI (41 % XELIRI, 5.1 % FOLFIRI).
Fl-istudju ppubblikat minn Skof et al, il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu FOLFIRI jew XELIRI. Ir-rata ta' rispons globali kienet ta' 49 % fil-grupp ta' XELIRI u ta' 48 % fil-grupp ta' FOLFIRI (p = 0.76). Fl-aħħar tat-trattament, 37 % tal-pazjenti fil-grupp ta' XELIRI u 26 % tal-pazjenti fil-grupp ta' FOLFIRI kienu mingħajr evidenza tal-marda (p = 0.56). It-tossiċità kienet simili bejn it-trattamenti bl-eċċezzjoni ta' newtropenija 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 użа capecitabine 1,000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata + irinotecan 250 mg/m² fl-ewwel ġurnata. Il-PFS medjana kienet ta' 10.0 u 8.9 xhur; p = 0.64, is-sopravivenza globali kienet ta' 25.7 u 27.5 xhur; p = 0.55 u r-rati ta' rispons kienu ta' 45.5 u 39.8 %; p = 0.32 għal FOLFIRI-Bev u XELIRI-Bev, rispettivament. Pazjenti ttrattati b'XELIRI + bevacizumab irrappurtaw inċidenza ogħla b'mod sinifikanti ta' dijarea, newtropenija bid-deni u reazzjonijiet tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn minn pazjenti ttrattati b'FOLFIRI + bevacizumab b'żieda sinifikanti fid-dewmien tat-trattament, tnaqqis fid-doża u twaqqif tat-trattament.

Data minn studju ta' fażi II, b'aktar minn ċentru wieħed, randomised u kkontrollat (AIO KRK 0604) issostni l-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 800 mg/m² 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/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu mingħajr trattament ta' 7 ijiem), irinotecan (200 mg/m² bħala infużjoni ta' 30 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bħala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat); 127 pazjent kienu randomised għat-trattament b'capecitabine (1,000 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu mingħajr trattament ta' 7 ijiem), oxaliplatin (130 mg/m² bħala infużjoni ta' sagħtejn f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bħala 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 hawn taħt:

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

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

Terapija ta' taħlita fit-trattament tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum
Tagħrif minn studju kliniku b'ħafna ċentri, b'għażla każwali ta' pazjenti u kontrolli ta' fażi III (NO16967) isostni l-użu ta' capecitabine f'taħlita ma' oxaliplatin għat-trattament tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. F'din il-prova, 627 pazjent b'karċinoma metastatika tal-kolorektum li rċevew trattament minn qabel b'irinotecan flimkien ma' kors ta' fluoropyrimidine bħala trattament primarju kienu magħżula każwalment għat-trattament b'XELOX jew FOLFOX-4. Għall-iskeda ta' dożaġġ ta' XELOX u FOLFOX-4 (mingħajr iż-żieda ta' plaċebo jew bevacizumab), irreferi għal tabella 6. Intwera li XELOX ma kienx inferjuri għal FOLFOX-4 f'termini ta' PFS fil-popolazzjoni skont protokoll u fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu ttrattati (ara tabella 9). Ir-riżultati jindikaw li XELOX huwa ekwivalenti għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza globali (ara tabella 9). Il-medjan tal-vista ta' wara fil-ħin 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 Riżultati 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	**Ħin medjan sal-avveniment (ġranet)**		**HR (95 % CI)**
Parametru: Sopravivenza mingħajr progressjoni			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parameter: Sopravivenza globali			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
6 XHUR OHRA TA' VISTI TA' WARA			
Popolazzjoni	**Ħin medjan sal-avveniment (ġranet)**		**HR (95 % CI)**
Parametru: Sopravivenza mingħajr progressjoni			
PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parametru: Sopravivenza globali			
PPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

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

Kanċer avvanzat tal-istonku

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

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

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

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

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

Kanċer tal-kolon, tal-kolorektum u kanċer avvanzat 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 3,097 pazjent ittrattati b'korsijiet li fihom capecitabine u 3,074 pazjent ittrattati b'korsijiet li fihom 5-FU. Iż-żmien medjan ta' sopravivenza globali kien 703 ijiem (95 % CI: 671; 745) f'pazjenti ttrattati b'korsijiet li fihom capecitabine u 683 jum (95 % CI: 646; 715) f'pazjenti ttrattati b'korsijiet li fihom 5-FU. Il-hazard ratio għas-sopravivenza globali kien 0.94 (95 % CI: 0.89; 1.00, p = 0.0489) u jindika li korsijiet li fihom capecitabine mhumiex inferjuri għall-korsijiet li fihom 5-FU.

Kanċer tas-sider

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

Monoterapija b'capecitabine wara falliment ta' taxanes, kemjoterapija li fiha anthracycline, u għal dawk li terapija b'anthracycline mhix indikata
Tagħrif minn żewġ provi kliniċi, multicentre ta' fażi II jissapportjaw l-użu ta' monoterapija ta' capecitabine għat-trattament ta' pazjenti wara l-falliment ta' taxanes u kors ta' kemjoterapija li fiha anthracycline jew għal dawk il-pazjenti li għalihom it-trattament b'anthracycline mhux indikata. F'dawn il-provi, total ta' 236 pazjent kienu ttrattati b'capecitabine (1,250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn 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.

Indikazzjonijet kollha

Meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4,700 pazjent ttrattati 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 pazjenti fuq capecitabine li żviluppaw HFS kellhom sopravivenża totali itwal meta mqabbel ma' pazjenti li ma żviluppawx HFS: sopravivenza totali medjana 1,100 ġurnata (95 % CI 1,007;1,200) vs 691 ġurnata (95 % CI 638; 754) b'proporzjon ta' periklu ta' 0.61 (95 % CI 0.56; 0.66).

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' capecitabine ġiet ikkalkulata fuq firxa ta' doża ta' 502 - 3,514 mg/m²/kuljum. Il-parametri ta' capecitabine, 5'-DFCR) u 5-DFUR) mkejla fl-ewwel u fl-14-il jum kienu jixxiebħu. L-AUC ta' 5-FU kienet 30 %-35 % ogħla 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 inaqqas ir-rata tal-assorbiment ta' capecitabine iżda jirriżulta biss f'effett minuri fuq l-AUC ta' 5'-DFUR, u fuq l-AUC tal-metabolit sussegwenti 5-FU. B'doża ta' 1,250 mg/m² fl-14-il jum bl-għoti wara t-teħid tal-ikel, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max} f'µg/ml) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 u 5.46 rispettivament. Il-ħin għall-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T_{max} f'siegħat) kienu ta' 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 u 3.34. Il-valuri ta' $AUC_{0-\infty}$ f' µg•h/ml kienu ta' 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 u 36.3.

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

Bijotrasformazzjoni
Capecitabine huwa immetabolizzat l-ewwel minn carboxylesterase epatika għal 5'-DFCR, li wara huwa mibdul fi 5'-DFUR minn cytidine deaminase, li jinsab prinċipalment fil-fwied u fit-tessuti bit-tumur. Wara sseħħ aktar attivazzjoni katalitika ta' 5'-DFUR minn ThyPase. L-enżimi involuti fl-attivazzjoni katalitika jinstabu f'tessuti tat-tumur iżda wkoll f'tessuti normali, għalkemm is-soltu f'livelli aktar baxxi. Il-biotrasformazzjoni enżimatika sekwenzjali ta' capecitabine għal 5-FU twassal għal konċentrazzjonijiet ogħla 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-għoti 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' ThyPase 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' ThyPase jinstab f'ċelluli stromali tat-tumur.

5-FU jkompli jiġi kkatabolizzat mill-enżima DPD għal dihydro-5-fluorouracil (FUH_2) 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 FBAL li

jitneħħa fl-awrina. L-attività ta' DPD hija l-pass li jillimita r-rata. Defiċjenza ta' DPD tista' twassal għal żieda fit-tossicità ta' capacitabine (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Eliminazzjoni
Il-*half-life* tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$ f'siegħat) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 u 3.23 rispettivament. Capecitabine u l-metaboliti tiegħu huma mneħħijin mill-ġisem l-aktar fl-awrina; 95.5 % tad-doża ta' capecitabine mogħtija huwa rkuprat fl-awrina. It-tneħħija fil-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 magħmula wara t-trattament b'capecitabine f'505 pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum li ngħataw doża ta' 1,250 mg/m² darbtejn kuljum. Is-sess, il-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi fil-fwied fil-linja bażi, Karnofsky Performance Status, bilirubin totali, albumina fis-serum, aspartate-aminotransferase (ASAT) u alanine-aminotransferase (ALAT) ma kellhom l-ebda effett statistikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR, 5-FU u FBAL.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied minħabba metastasi fil-fwied
Skont studju farmakokinetiku f'pazjenti bil-kanċer, b'indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat minħabba metastasi fil-fwied, il-biodisponibiltà 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-kliewi
Ibbażat fuq studju tal-farmakokinetika f'pazjenti bil-kanċer b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal sever, m'hemm l-ebda evidenza ta' effett tat-tneħħija tal-kreatinina fuq il-farmakokinetika tal-mediċina intatta u ta' 5-FU. It-tneħħija tal-kreatinina instabet li tinfluwenza l-espożizzjoni sistematika għal 5'-DFUR (żieda ta' 35 % fl-AUC meta t-tneħħija tal-kreatinina tonqos b'50 %) u għal FBAL (żieda ta' 114 % fl-AUC meta t-tneħħija tal-kreatinina 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-għoti mill-ħalq ta' 825 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum għal 14-il jum, pazjenti Ġappuniżi (n = 18) kellhom C_{max} għal capecitabine madwar 36 % inqas u AUC 24 % inqas minn pazjenti Kawkasi (n = 22). Pazjenti Ġappuniżi kellhom ukoll C_{max} għal FBAL 25 % inqas u AUC 34 % inqas minn pazjenti Kawkasi. Ir-rilevanza klinika ta' dawn id-differenzi mhijiex magħrufa. L-ebda differenzi sinifikanti ma seħħew fl-espożizzjoni għal metaboliti oħra (5'-DFCR, 5'-DFUR, u 5-FU).

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

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti, l-għoti kuljum ta' capecitabine mill-ħalq lil xadini cynomolgus u ġrieden, ipproduċew effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinali, limfatika u emopoetika, tipika għal fluoropyrimidines. Dawn it-tossiċitajiet kienu riversibbli. Tossiċità tal-ġilda, karatterizzata minn tibdil deġenerattiv/rigressiv, kienet osservata b'capecitabine. Capecitabine kien nieqes minn tossiċitajiet epatiċi u tas-CNS. Tossiċità kardjovaskulari (eż. titwil tal-intervall tal-QT u PR) setgħet tiġi osservata f'xadini cynomolgus wara l-għoti fil-vini (100 mg/kg) iżda mhux wara doži ripetuti mill-ħalq (1,379 mg/m²/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 riversibbli wara perjodu mingħajr mediċina. Barra minn hekk, waqt studju ta' 13-il ġimgħa, tibdil atrofiku u deġenerattiv seħħ f'organi riproduttivi ta' ġrieden maskili; madankollu dawn l-effetti kienu riversibbli wara perjodu mingħajr mediċina (ara sezzjoni 4.6).

Fi studji dwar l-embrijutossiċità u t-teratoġeniċità fil-ġrieden, kienu osservati żidiet fl-assorbiment tal-fetu u fit-teratoġeniċità relatati mad-doża. F'xadini, l-abort u l-mewt tal-embriju kienu osservati meta ntużaw 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 (analiżi ta' tibdil fil-ġeni tal-ħamster Ċiniż 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola
Anhydrous lactose
Microcrystalline cellulose (E 460)
Croscarmellose sodium (E468)
Hypromellose (E464)
Magnesium stearate (E572)

Il-kisja tal-pillola

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksija b'rita
Hypromellose (E464)
Talc
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)

Capecitabine medac 500 mg pilloli miksija b'rita
Hypromellose (E464)
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji tal-Aluminju/aluminju.

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/12/802/001-007
EU/1/12/802/029-035

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Gunju 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma 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.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GĦALL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg capecitabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll anhydrous lactose, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

EU/1/12/802/001-007

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Capecitabine medac 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku 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 medac 150 mg pilloli
capecitabine

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

medac GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GĦALL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine medac 500 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg capecitabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll anhydrous lactose, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

EU/1/12/802/029-035

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Capecitabine medac 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku 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 medac 500 mg pilloli
capecitabine

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

medac GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Capecitabine medac u għalxiex jintuża

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

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

Capecitabine medac jista' jintuża waħdu jew f'taħlita ma' mediċini oħra.

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

Tiħux Capecitabine medac
- jekk inti allerġiku għal capecitabine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk taf li għandek allerġija jew sensittività eċċessiva għal din il-mediċina,
- jekk fil-passat kellek reazzjonijiet allerġiċi għal terapija bi fluoropyrimidine (grupp ta' mediċini kontra l-kanċer bħal fluorouracil),
- jekk inti tqila jew qed tredda',
- jekk għandek livell baxx ħafna ta' ċelloli bojod jew ta' plejtlits fid-demm (lewkopenija, newtropenija jew trombożitopenija),
- jekk għandek problemi serji fil-fwied jew fil-kliewi,
- jekk taf li m'għandek l-ebda attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (defiċjenza totali ta' DPD),
- jekk qed tiġi ttrattat issa jew kont ittrattat fl-aħħar 4 ġimgħat b'brivudine bħala parti minn terapija għal herpes zoster (ġidri r-riħ jew ħruq ta' Sant'Antnin).

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Capecitabine medac
- jekk taf li għandek defiċjenza parzjali fl-attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD),
- jekk għandek membru tal-familja b'defiċjenza parzjali jew totali tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD),
- jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi,
- jekk għandek jew kellek problemi tal-qalb (pereżempju taħbita tal-qalb irregolari jew uġigħ f'sidrek, fix-xedaq jew f'dahrek, ikkawżat minn sforz fiżiku u minħabba problemi bil-fluss tad-demm lejn il-qalb),
- jekk għandek mard fil-moħħ (pereżempju, kanċer li jkun infirex għall-moħħ) jew ħsara fin-nervi (newropatija),
- jekk għandek żbilanċ fil-kalċju (muri f'testijiet tad-demm),
- jekk għandek id-dijabete,
- jekk ma tistax iżżomm ikel jew ilma f'ġismek minħabba tqalligħ u rimettar sever,
- jekk għandek ftit wisq jew iżżejjed joni fid-demm tiegħek (żbilanċ tal-elettroliti, muri f'test),
- jekk għandek id-dijarea,
- jekk int jew sirt deidrat,
- jekk għandek ftit wisq jew iżżejjed joni fid-demm tiegħek (żbilanċ tal-elettroliti, muri f'test),
- jekk għandek storja ta' problemi fl-għajnejn għandu mnejn ikollok bżonn aktar monitoraġġ ta' għajnejk,
- jekk għandek reazzjoni severa tal-ġilda.

Defiċjenza ta' DPD
Id-defiċjenza ta' DPD hija kundizzjoni ġenetika li normalment ma tkunx assoċjata ma' problemi tas-saħħa ħlief jekk tieħu ċerti mediċini. Jekk għandek defiċjenza ta' DPD u tieħu Capecitabine medac, ikollok riskju akbar ta' effetti sekondarji severi (imniżżla 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 tieħu Capecitabine medac. 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.

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

Mediċini oħra u Capecitabine medac
Qabel il-bidu tat-trattament, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan huwa importanti ħafna, għax it-teħid ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess ħin jista' jsaħħaħ jew idgħajjef l-effett tal-mediċini.

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

Jekk ħadt brivudine trid tistenna mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf brivudine qabel ma tibda tieħu capecitabine. Ara wkoll is-sezzjoni "Tiħux Capecitabine medac".

Barra minn hekk, hemm bżonn li toqgħod attent b'mod speċjali jekk inti qed tieħu xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- mediċini għall-gotta (allopurinol),
- mediċini biex traqqaq id-demm (coumarin, warfarin),
- mediċini għall-aċċessjonijiet jew għar-rogħda (phenytoin),
- interferon alpha,
- radjuterapija u ċerti mediċini użati għat-trattament tal-kanċer (aċidu foliniku, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan),

- mediċini użati biex jittrattaw defiċjenza ta' folic acid.

Capecitabine medac ma' ikel u xorb
Għandek tieħu Capecitabine medac mhux aktar tard minn 30 minuta wara l-ikel.

Tqala u treddigħ
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. M'għandekx tieħu Capecitabine medac jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila.
M'għandekx tredda' jekk qed tieħdu Capecitabine medac u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.
Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Capecitabine medac u għal 6 xhur wara l-aħħar doża.
Jekk inti pazjent raġel u s-sieħba tiegħek tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Capecitabine medac u għal 3 xhur wara l-aħħar doża.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Capecitabine medac jista' jġiegħlek tħossok sturdut, imqalla' jew għajjien. Għalhekk huwa possibbli li Capecitabine medac jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew tħaddem magni.

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

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

3. Kif għandek tieħu Capecitabine medac

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skond il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew ma' l-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Capecitabine medac 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 medac hija bbażata fuq l-erje tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Din tiġi kkalkulata mit-tul u l-piż tiegħek. Id-doża tas-soltu għall-adulti hija ta' 1,250 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem meħuda darbtejn kuljum (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 m² u għandha tieħu 4 pilloli ta' 500 mg u pillola ta' 150 mg darbtejn kuljum. Persuna li għandha piż tal-ġisem ta' 80 kg u tul ta' 1.80 m għandha erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 2.00 m² u għandha tieħu 5 pilloli ta' 500 mg darbtejn kuljum.

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

It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tieħu taħlita ta' pilloli ta' 150 mg u ta' 500 mg għal kull doża.
- Ħu l-pilloli **filgħodu u filgħaxija** kif preskritt mit-tabib tiegħek.
- Ħu l-pilloli fi żmien **30 minuta wara li tispiċċa l-ikel** (kolazzjon u ikla ta' filgħaxija) **u iblaħhom sħaħ mal-ilma. Tfarrakx u taqsamx il-pilloli. Jekk ma tistax tibla' l-pilloli Capecitabine medac sħaħ, għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.**
- Huwa importanti li tieħu l-mediċina kollha tiegħek kif preskritt mit-tabib tiegħek.

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

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

Jekk tieħu Capecitabine medac aktar milli suppost
Jekk tieħu aktar Capecitabine medac milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli qabel tieħu d-doża li jmiss.
Jista' jkollok l-effetti sekondarji li ġejjin jekk tieħu ħafna aktar capecitabine milli suppost, tħossok jew tkun imdardar, dijarea, infjammazzjoni jew ulċerazzjoni tal-imsaren jew tal-ħalq, uġigħ jew fsada mill-intestin jew mill-istonku, jew depressjoni tal-mudullun (tnaqqis f'ċerti tipi ta' ċelloli tad-demm). Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tħoss xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Jekk tinsa tieħu Capecitabine medac
Tiħux id-doża li nsejt tieħu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Minflok, kompli ħu d-dożi regolari tiegħek skont l-iskeda u ħu l-parir tat-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Capecitabine medac
M'hemm l-ebda effetti sekondarji kkawżati minn waqfien tat-trattament b'Capecitabine. F'każ li inti qed tuża antikoagulanti coumarin (li fihom pereżempju 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-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

WAQQAF it-teħid ta' Capecitabine medac minnufih u ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk iseħħ xi wieħed minn dawn is-sintomi:
- ***Dijarea:*** jekk ikollok żieda ta' 4 episodji jew aktar ta' purgar meta mqabbel mal-ippurgar normali tiegħek ta' kuljum jew kwalunkwe dijarea matul il-lejl.
- ***Rimettar:*** jekk tirremetti aktar minn darba f'perijodu ta' 24 siegħa.
- ***Tqalligħ:*** jekk titlef l-aptit tiegħek, u l-ammont ta' ikel li tiekol kuljum huwa ħafna inqas minn dak tas-soltu.
- ***Stomatite:*** jekk ikollok uġigħ, ħmura, nefħa jew ulċeri f'ħalqek u/jew fi griżmejk.
- ***Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn:*** jekk ikollok uġigħ, nefħa, 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.
- ***Uġigħ fis-sider:*** jekk ikollok uġigħ lokalizzat fiċ-ċentru tas-sider, speċjalement jekk dan iseħħ waqt eżerċizzju.
- ***Sindrome ta' Stevens-Johnson:*** jekk ikollok raxx juġgħa ta' lewn aħmar jew jagħti fil-vjola li jinfirex u nfafet u/jew leżjonijiet oħra jibdew jidhru fil-membrani mukużi (eż. ħalq u xufftejn), b'mod partikolari jekk qabel kellek sensittività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorju (eż. bronkite) u/jew deni.
- ***Anġjoedema***: fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi li ġejjin - jista' jkollok bżonn trattament mediku urġenti: nefħa l-aktar tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-gerżuma li tagħmilha diffiċli biex tibla' jew tieħu n-nifs, ħakk u raxx. Dan jista' jkun sinjal ta' anġjoedema.

Jekk tilqagħlhom kmieni, dawn l-effetti sekondarji s-soltu jitjiebu fi żmien jumejn sa tlett ijiem wara t-twaqqif tat-trattament. Madankollu, jekk dawn l-effetti sekondarji jkomplu, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik struzzjonijiet biex terġa' tibda t-trattament b'doża mnaqqsa.

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

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

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

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

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

Effetti sekondarji oħra huma:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):
- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demm jew ta' ċelluli ħomor tad-demm (muri fit-testijiet)
- deidratazzjoni, telf tal-piż
- nuqqas ta' rqad (insomnja), depressjoni
- uġigħ ta' ras, ngħas, sturdament, sensazzjoni abnormali fil-ġilda (tirżiħ jew sensazzjoni ta' tnemnim), tibdil fit-togħma
- irritazzjoni fl-għajnejn, żieda fid-dmugħ, ħmura fl-għajnejn (konġuntivite)
- infjammazzjoni tal-vini (tromboflebite)
- qtugħ ta' nifs, fsada mill-imnieħer, sogħla, mnieħer iqattar
- ponot tal-irjiħat jew infezzjonijiet oħra tal-erpete
- infezzjonijiet fil-pulmun jew fis-sistema tal-apparat respiratorju (eż. pulmonite jew bronkite)
- fsada mill-imsaren, stitikezza, uġigħ fil-parti ta' fuq tal-addome, indiġestjoni, gass żejjed, ħalq xott
- raxx tal-ġilda, twaqqigħ ħafif tax-xagħar (alopeċja), ħmura fil-ġilda, ġilda xotta, ħakk (pruritus), telf ta' kulur fil-ġilda, telf tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda, problema fid-dwiefer
- sensazzjonijiet ta' tirżiħ jew tingiż fil-ġilda
- uġigħ fil-ġogi jew fid-dirgħajn u r-riġlejn (estremitajiet), fis-sider jew fid-dahar
- deni, nefħa fid-dirgħajn u r-riġlejn, tħossok ma tiflaħx
- problemi bil-funzjoni tal-fwied (murija fit-testijiet tad-demm) u żieda fil-bilirubina fid-demm (imneħħija mill-fwied)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):
- infezzjoni tad-demm, infezzjoni tal-apparat urinarju, infezzjoni tal-ġilda, infezzjonijiet fl-imnieħer u l-gerżuma, infezzjonijiet fungali (inklużi dawk tal-ħalq), influwenza, gastroenterite, axxess fis-snien
- għoqiedi taħt il-ġilda (lipoma)
- tnaqqis fiċ-ċelloli tad-demm inklużi l-plejtlits, traqqiq tad-demm (murija fit-testijiet)
- allerġija
- dijabete, tnaqqis tal-potassju fid-demm, nutrizzjoni ħażina, żieda tat-trigliċeridi fid-demm
- stat konfużjonali, attakki ta' paniku, burdata depressa, tnaqqis fil-libido

- diffikultà biex titkellem, indeboliment tal-memorja, telf tal-koordinazzjoni tal-moviment, disturb fil-bilanċ, ħass ħażin, ħsara fin-nervi (newropatija) u problemi bis-sensazzjoni
- viżjoni mċajpra jew doppja
- vertiġni, uġigħ fil-widnejn
- taħbita tal-qalb irregolari u palpitazzjonijiet (arritmiji), uġigħ fis-sider u attakk tal-qalb (infart)
- emboli ta' demm fil-vini l-fondi, pressjoni tad-demm għolja jew baxxa, fwawar tal-menopawsa, dirgħajn u riġlejn kesħin (estremitajiet), tikek vjola fil-ġilda
- emboli fil-vini fil-pulmun (emboliżmu pulmonari), kollass tal-pulmun, sogħla bid-demm, ażżma, qtugħ ta' nifs mal-eżerċizzju
- sadd fl-imsaren, akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-addome, infjammazzjoni tal-musrana ż-żgħira jew il-kbira, l-istonku jew l-esofagu, uġigħ fin-naħa ta' isfel tal-addome, skumdità addominali, ħruq ta' stonku (rifluss ta' ikel mill-istonku), demm fl-ippurgar
- suffejra (sfura fil-ġilda u fl-għajnejn)
- ulċeri u nfafet fil-ġilda, reazzjoni tal-ġilda mad-dawl tax-xemx, ħmura fil-pali tal-idejn, nefħa jew uġigħ fil-wiċċ
- nefħa jew ebusija fil-ġogi, uġigħ fl-għadam, dgħufija jew ebusija fil-muskoli
- ġbir ta' fluwidu fil-kliewi, żieda fil-frekwenza li wieħed jagħmel l-awrina billejl, inkontinenza, demm fl-awrina, żieda fil-kreatinina fid-demm (sinjal ta' disfunzjoni tal-kliewi)
- fsada mhux tas-soltu mill-vaġina
- nefħa (edema), kesħa u tertir

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

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):
- tnaqqis tas-sodju, manjeżju jew kalċju fid-demm, żieda taz-zokkor fid-demm
- uġigħ fin-nervi
- żarżir jew żanżin fil-widnejn (tinnitus), telf tas-smigħ
- infjammazzjoni fil-vini
- sulluzzu, tibdil fil-vuċi
- uġigħ jew sensazzjoni mibdula/abnormali fil-ħalq, uġigħ fix-xedaq
- għaraq, għaraq billejl
- spażmu fil-muskoli
- diffikultà biex tagħmel l-awrina, demm jew proteini fl-awrina
- tbenġil jew reazzjoni fil-post tal-injezzjoni (ikkawżati minn mediċini mogħtija b'injezzjoni fl-istess ħin)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):
- anġjodema (nefħa l-aktar tal-wiċċ, tax-xoffa, tal-ilsien jew tal-gerżuma, ħakk u raxx)
- huma tidjiq jew imblokk 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 tal-QT)
- ċerti tipi ta' arritmiji (inklużi fibrillazzjoni ventrikulari, torsade de pointes, u bradikardija)
- infjammazzjoni fl-għajnejn li tikkawża uġigħ fl-għajnejn u possibilment problemi fil-vista
- infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja ħomor bil-qoxra kkawżata minn marda fis-sistema immuni

Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):
- reazzjoni severa fil-ġilda bħal raxx fil-ġilda, ulċerazzjoni u nfafet li jistgħu jinvolvu ulċeri fil-ħalq, imnieħer, ġenitali, idejn, saqajn u għajnejn (għajnejn ħomor u minfuħin)

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

5. Kif taħżen Capecitabine medac

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

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Capecitabine medac

- Is-sustanza attiva hi capecitabine.

  Kull pillola miksija b'rita ta' 150 mg fiha 150 mg ta' capecitabine
  Kull pillola miksija b'rita ta' 500 mg fiha 500 mg ta' capecitabine

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
  Qalba tal-pillola: anhydrous lactose, croscarmellose sodium (E468), hypromellose (E464), microcrystalline cellulose (E460), magnesium stearate (E572) – ara sezzjoni 2 "Capecitabine medac fih lactose".

  Kisja tal-pillola:
  Capecitabine medac 150 mg pilloli miksija b'rita
  Hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E 172), talc
  Capecitabine medac 500 mg pilloli miksija b'rita
  Hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E 172), talc

Kif jidher Capecitabine medac u l-kontenut tal-pakkett

Capecitabine medac 150 mg pilloli miksija b'rita
Pillola ta' lewn isfar fl-aħmar ċar, ta' forma oblunga, bikonvessi, imnaqqxa bin-numru '150' fuq naħa u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

Capecitabine medac 500 mg pilloli miksija b'rita
Pillola ta' lewn aħmar fl-isfar, ta' forma oblunga, bikonvessi, imnaqqxa bin-numru '500' fuq naħa u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur
medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GĦALL-VARJAZZJONI GĦAT-TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Konklużjonijiet xjentifiċi
Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal capecitabine, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli mil-letteratura li turi li funzjoni indebolita tal-kliewi hija marbuta ma' livelli ogħla ta' uracil fid-demm, li jista' jwassal għal dijanjosi falza ta' defiċenza ta' DPD u sussegwentement għas-sottodożaġġ ta' capecitabine, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom capecitabine għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal capecitabine is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom capecitabine mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.
Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati.