

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Capecitabine SUN pilloli 150 mg miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 20.69 mg anhydrous lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Capecitabine SUN 150 mg pillola miksija b'rita hija pillola ta' lewn ahmar fl-isfar ċar, ibbużżata fuq iż-żewġ naħat, ta' forma ovali, 11.5 mm x 5.7 mm, bil-marka '150' fuq naħa waħda u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Capecitabine huwa indikat għall-kura awżiljarja ta' pazjenti wara kirurgija ta' kanċer tal-kolon ta' stadju III (stadu ta' Dukes' C) (ara sezzjoni 5.1).

Capecitabine huwa indikat għall-kura ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum (ara sezzjoni 5.1).

Capecitabine huwa indikat bħala kura primarja ta' kanċer avanzat fl-istonku f'taħlita ma' programm ta' kura ibbażat fuq il-platinu (ara sezzjoni 5.1).

Capecitabine flimkien ma' docetaxel (ara sezzjoni 5.1) huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalmment avanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi anthracycline. Capecitabine huwa wkoll indikat bħala kura li tittiehed waħidha għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalmment avanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' taxanes u ta' kors ta' kemjoterapija li jkun fih anthracycline, jew għal daww il-pazjenti li għalihom ma jistax jtkompla l-użu ta' anthracycline.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Capecitabine għandu jiġi preskritt biss minn tobba kkwalifikati b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali anti-neoplastiċi. Sorveljanza bir-reqqa matul l-ewwel ċiklu ta' kura huwa rrakkomandat għall-pazjenti kollha.

Il-kura għandha titwaqqaf jekk tiġi osservata progressjoni tal-marda jew tossiċità li mhix ittollerata. Kalkulazzjonijiet tad-doża standard jew doża mnaqqa skont l-erja tas-superfiċje tal-gisem għad-dożi tal-bidu ta' capecitabine ta' 1250 mg/m² u 1000 mg/m² hma pprovduti f'tabelli 1 u 2 rispettivament.

Pożoloġija

Pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 5.1):

Monoterapija

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

Mogħti bhala monoterapija, d-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine fil-kura awżiljarja tal-kanċer tal-kolon, fil-kura ta' kanċer tal-kolorektum li mmetastatizza jew ta' kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew li mmetastatizza hija ta' 1250 mg/m² mogħtija darbtejn kuljum (fil-ghodu u fil-ghaxija; ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 2500 mg/m²) għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem. Kura awżiljarja f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III hija rakkomandata għal total ta' 6 xhur.

Terapija kombinata

Kanċer tal-kolon, kolorektum u ta' l-istonku

F'terapija kombinata, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine għandha titnaqqas għal 800 - 1000 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' kombinazzjoni ma' kellha l-ebda effett fuq id-doża tal-bidu ta' capecitabine. Medikazzjoni minn qabel biex tinżamm idratazzjoni u effett kontra r-rimettar skont is-sommarju tal-karattersitiċi tal-prodott ta' cisplatin għandha tinbeda qabel l-ghotja ta' cisplatin għall-pazjenti li qed jirċievu tahlita ta' capecitabine flimkien ma' cisplatin. Għall-pazjenti li qed jirċievu t-tahlita ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin huwa rakkomandat medikazzjoni minn qabel b'anti-emetiċi skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' oxaliplatin. Kura awżiljarja f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III hija rakkomandata għal tul ta' 6 xhur.

Kanċer tas-sider

F'tahlita ma' docetaxel, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' capecitabine fil-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider hija ta' 1250 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il jum segwita minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, flimkien ma' 75 mg/m² docetaxel mogħti bhala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat. Medikazzjoni minn qabel b'corticosteroid orali bħal dexamethasone skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' docetaxel għandu jinbeda qabel l-ghotja ta' docetaxel għall-pazjenti li qed jirċievu tahlita ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel.

Kalkulazzjonijiet tad-doża ta' capecitabine

Tabella 1 Kalkulazzjonijiet għad-doża standard jew imnaqqsa skont l-erja tas-superfiċje tal-gisem, għad-doża tal-bidu ta' capecitabine ta' 1250 mg/m²

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

Tabella 2 Kalkulazzjonijiet ghad-doża standard jew imnaqqsa skont l-erja tas-superfċje tal-ġisem, ghad-doża tal-bidu ta' capecitabine ta' 1000 mg/m²

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

Agġustamenti tal-pożoloġija waqt il-kura

Generali

It-tossiċità kkawżata meta jittiehed capecitabine tista' tiġi kkurata b'kura sintomatiku u/jew tibdil fid-doża (interruzzjoni tal-kura jew tnaqqis fid-doża). La darba d-doża tiġi mnaqqsa, m'għandhiex tiġi mizjuda aktar tard. Għal dawk it-tossiċitajiet ikkunsidrati mit-tabib li qed jikkura bħala mhux probabbli li jsiru serji jew ta' periklu għall-hajja, e.ż. alopecja, tibdil fit-togħma, tibdil fid-dwiefer, il-kura tista' titkompla bl-istess doża mingħajr tnaqqis jew interruzzjoni. Pazjenti li qed jiehdu capecitabine għandhom jiġu nfurmati dwar il-htieġa li titwaqqaf il-kura minnufih jekk tidher tossiċità moderata jew severa. Doži ta' capecitabine maqbużin minhabba t-tossiċità m'għandhomx jiġu sostitwiti. Dawn li ġejjin huma l-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati f'każ ta' tossiċità:

Tabella 3 Skeda tat-tnaqqis fid-doża ta' capecitabine (ciklu ta' 3 ġimgħat jew kura kontinwa)

Gradi ta' tossiċità *	Tibdiliet fid-doża f'ciklu ta' kura	Agġustament fid-doża għaċ- ciklu/doża li jmiss (% tad-doża tal-bidu)
• <i>Grad 1</i>	Żomm il-livell tad-doża	Żomm il-livell tad-doża
• <i>Grad 2</i>		
-L-ewwel dehra	Interrompi sakemm riżolta għal grad 0-1	100%
-It-tieni dehra		75%
-It-tielet dehra		50%
-Ir-raba' dehra	Waqqaf il-kura għal kollox	Ma jghoddx f'dan il-każ
• <i>Grad 3</i>		
-L-ewwel dehra	Interrompi sakemm riżolta għal grad 0-1	75%
-It-tieni dehra		50%
-It-tielet dehra	Waqqaf il-kura għal kollox	Ma jghoddx f'dan il-każ
• <i>Grad 4</i>		

Gradi ta' tossicità *	Tibdiliet fid-doża f'ċiklu ta' kura	Aġġustament fid-doża ghaċ- ċiklu/doża li jmiss (% tad-doża tal-bidu)
-L-ewwel dehra	Waqqaf għal kollox <i>jew</i> Jekk it-tabib huwa tal-fehma li huwa fl-aħjar interess tal-pazjent li jkompli, interrompi sakemm riżolta għal grad 0-1	50%
-It-tieni dehra	Waqqaf il-kura għal kollox	Ma jghoddx f'dan il-każ

*Skont il-Kriterji Komuni tat-Tossicità (verżjoni 1) tal-Grupp ta' Provi Kliniċi ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Kanada (NCIC CTG), jew Il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE) versjoni 3.0 tal-Programm ta' Valutazzjoni tat-Terapija tal-Kanċer, Istitut Nazzjonali tal-Kanċer ta' l-Istati Uniti, verżjoni 4.0. Għas-sindrome ta' l-idejnsaqajn u iperbilirubinimja, ara sezzjoni 4.4.

Ematoloġija

Pazjenti b'għadd ta' newtrofili fil-linja bażi ta' $<1.5 \times 10^9/L$ u/jew b'għadd ta' tromboċiti ta' $<100 \times 10^9/L$ m'għandhomx jiġu kkurati b'capecitabine. Jekk valutazzjonijiet tal-laboratorju mhux ipprogrammati waqt ċiklu ta' kura juru li l-għadd tan-newtrofili waqa' taht $1.0 \times 10^9/L$ jew jekk l-għadd tal-plejtlits jaqa' taht $75 \times 10^9/L$, kura b'capecitabine għandha titwaqqaf.

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

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

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

Waqt ċiklu ta' kura għal daww it-tossicitàjiet ikkunsidrati mit-tabib li qed jikkura li mhux relatati ma' capecitabine, capecitabine għandu jitkompla u d-doża tal-prodott mediċinali l-iehor għandha tiġi aġġustata skont it-Tagħrif xieraq ta' kif Tippireskrivi.

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

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

Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossicitàjiet meta capecitabine jintuża kontinwament f'tahlita ma' prodotti mediċinali oħra

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

Aġġustamenti fil-pożoloġija għall-popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment tal-kliewi

Capecitabine huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina taht 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 (tnehhija tal-kreatinina ta' $30\text{-}50 \text{ ml/min}$ fil-linja bażi) hija ikbar meta mqabba mal-popolazzjoni totali. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja

bazi, tnaqqis fid-doża ta' 75% għal doża tal-bidu ta' 1250 mg/m² huwa rakkomandat. F'pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja bazi, m'hemm bżonn ta' l-ebda tnaqqis fid-doża għad-doża tal-bidu ta' 1000 mg/m². F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina ta' 51-80 ml/min fil-linja bazi) mhux rakkomandat li jsir l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu. Sorveljanza bir-reqqa u interruzzjoni fil-pront tal-kura huwa rakkomandat f'każ li l-pazjent isofri minn episodju avversi ta' grad 2, 3 jew 4 waqt il-kura u d-doži li jmissu għandhom jiġu aġġustati kif indikat f'tabella 3 aktar 'l fuq. Jekk waqt il-kura t-tnehhija tal-kreatinina kkalkulata tonqos għall-valur ta' inqas minn 30 mL/min, capecitabine għandu jitwaqqaf. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża għall-indeboliment fil-kliewi japplikaw kemm għal kura li tittiehed waħidha u kif ukoll f'użu flimkien ma' medicini 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 mal-kura kienu aktar frekwenti f'pazjenti li għandhom ≥ 60 sena meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar.

Meta capecitabine ntuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, pazjenti anzjani (≥ 65 sena) kellhom esperjenza akbar ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina 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:* incidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 li huma relatati mal-kura u ta' reazzjonijiet avversi serji li huma relatati mal-kura 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 kkurati b'doża tal-bidu ta' capecitabine mnaqqsa flimkien ma' docetaxel, id-doża ta' capecitabine tista' tiġi miżjuda b'kawtela għal 1250 mg/m² darbtejn kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Capecitabine SUN għandhom jinbelghu mal-ilma fi żmien 30 minuta wara ikla.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensitività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, jew għal fluorouracil.
- Passat mediku ta' reazzjonijiet serji u mhux mistennija għat-terapija bi fluoropyrimidine.
- F'pazjenti b'defiċjenza magħrufa ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ara sezzjoni 4.4).
- Waqt it-tqala u t-treddigh.
- F'pazjenti b'lewkopenja, newtropenja, jew tromboċitopenja severa.
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina taht 30 ml/min).
- Kura b'sorivudine jew u bl-analogi relatati kimikament miegħu, bħal brivudine (ara sezzjoni 4.5).
- Jekk jeżistu kontra-indikazzjonijiet għal xi wieħed mill-prodotti mediċinali fil-programm ta'tahlita, dak il-prodott mediċinali m'għandux jintuża.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża jinkludu dijarea, uġiġ addominali, tqalligh, stomatite u s-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (reazzjoni tal-gilda 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. Tista' tintuża kura standard kontra d-dijarea (eż. loperamide). Dijarea ta' grad NCIC CTC 2 hija definita bħala żjieda ta' 4 sa 6 ħmieġ/kuljum jew ħmieġ bil-lejl, dijarea ta' grad 3 bħala żjieda ta' 7 sa 9 ħmieġ/kuljum jew inkontinenza u assorbiment imnaqqas. Dijarea ta' grad 4 hija żjieda 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 tigi evitata jew ikkoreġuta mill-bidu. Pazjenti bl-anoreksja, astenja, tqalligh, rimettar jew dijarea jistgħu jsiru deidratati malajr. Deidratazzjoni tista' tikkawża insuffiċjenza akuta tal-kliwi, speċjalment f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa eżistenti minn qabel jew meta capecitabine jingħata flimkien ma' mediċini magħrufa li huma nefrotossiċi. Insuffiċjenza akuta tal-kliwi sekondarja għal deidratazzjoni tista' tkun potenzjalment fatali. Jekk issehh deidratazzjoni ta' grad 2 (jew oghla), il-kura b'capecitabine għandha titwaqqaf minnufih u d-deidratazzjoni kkoreġuta. Il-kura m'għandhiex terġa tinbeda 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 kkawża, skont il-htieġa (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (magħruf ukoll bħala reazzjoni tal-gilda ta' l-idejn u s-saqajn jew eritrodisastezija palmari-plantari jew eritema akrali kkaġunata mill-kemjoterapija). Sindrome ta' l-idejn u s-saqajn ta' grad 1 huwa definit bħala tnmnim, disestesja/parestesja, tngiż, nefha mingħajr uġiġh jew eritema ta' l-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità li ma ttellifx l-attivitajiet normali tal-pazjent.

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

Sindrome ta' l-idejn u s-saqajn ta' Grad 3 huwa tqaxxir mxarrab tal-gilda, ulċerazzjoni, nfafet u uġiġh serju ta' l-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità serja li ggieghel il-pazjent li ma jibqax kapaċi jaħdem jew li jagħmel l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Jekk issehh sindrome ta' l-idejn u s-saqajn ta' grad 2 jew 3, l-ġhoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott sakemm ir-reazzjoni tieqaf jew tnaqqas fl-intensità għal grad 1. Wara sindrome ta' l-idejn u s-saqajn ta' grad 3, id-doži ta' capecitabine li jmissu għandhom jiġu mnaqqs. Meta capecitabine u cisplatin jintużaw flimkien, l-użu ta' vitamina B6 (pyridoxine) mhux rakkomandat għall-kura profilattika sintomatika jew sekondarja ta' sindrome ta' l-idejn u s-saqajn, minħabba rapporti ppublikati li hija tista' tnaqqas l-effikaċja ta' cisplatin. Hemm xi evidenza li dexpantenol huwa effettiv għall-profilassi tas-sindrome tal-idejn u s-saqajn f'pazjenti kkurati b' capecitabine.

Kardjotossiċità. Il-kardjotossiċità giet assoċjata mat-terapija b'fluoropyrimidine, inkluż infart mijokardjaku, angina, disritmija, xokk kardjogeniku, mewt għal għarrieda u bidliet elettrokardjografiċi (inkluż każijiet rari ħafna ta' titwil ta' QT). Dawn ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jkun aktar komuni f'pazjenti li għandhom passat ta' mard ta' l-arterji tal-koronarja. Arritmija kardijaka (inkluż fibrillazzjoni ventrikolari, torsade de pointes u bradikardija), angina pectoris, infart mijokardjaku, insuffiċjenza tal-qalb u kardjomijopatiya ġew irrapportati f'pazjenti li qed jieħdu capecitabine. Trid tingħata attenzjoni lill-pazjenti li għandhom passat ta' mard kardjaku sinifikanti, aritmija u angina pectoris (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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

Antikoagulazzjoni b'derivattiv ta' coumarin. Fi studju dwar l-interazzjoni tal-mediċina waqt l-ġhoti ta' doża wahda ta' warfarin, kien hemm żjieda sinifikattiva fil-medja ta' l-AUC (+57%) ta' S-warfarin. Dawn ir-riżultati jissuggerixxu interazzjoni, x'aktarx minħabba l-impedizzjoni minn capecitabine tas-sistema ta' l-isoenzimi taċ-ċitokromju P450 2C9. Pazjenti li qed jieħdu capecitabine u terapija ta' antikoagulazzjoni b'derivattiv tal-coumarin mill-ħalq flimkien għandu jkollhom r-respons

antikoagulanti tagħhom (INR jew hin protrombin) osservat b'attenzjoni kbira u d-doża antikoagulanti mibdula skont ir-riżultat (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied. Fin-nuqqas ta' informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, l-użu ta' capecitabine għandu jiġi osservat b'attenzjoni f'pazjenti li l-fwied tagħhom ma jaħdimx normali b'mod hafif għal moderat, mingħajr ma jingħata każ tal-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi tal-fwied. L-ghoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott f'każ li ssehh żjieda fil-livelli ta' bilirubin ta' $>3.0 \times \text{ULN}$ relatata mal-kura jew żjieda fil-livell ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) ta' $>2.5 \times \text{ULN}$ relatata mal-kura. Il-kura b'capecitabine li tittiehed waħidha tista' titkompla meta l-bilirubin jonqos għal $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ jew l-aminotransferases epatiċi jitnaqqsu għal $\leq 2.5 \times \text{ULN}$.

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

Defiċjenza ta' DPD. B'mod rari, tossiċità severa, mhux mistennija, (eż. stomatite, dijarea, newtropenija u newrotossiċità) assoċjati ma' 5-FU kienet attribwita għal nuqqas ta' attività ta' DPD. Għalhekk rabta ma' livelli mnaqqsa ta' DPD u zieda li tista' tkun fatali ta' effetti tossiċi ta' 5-FU ma tistgħax tiġi eskluża.

Pazjenti b'defiċjenza magħrufa ta' DPD m'għandhomx jiġu kkurati b'capecitabine (ara sezzjoni 4.3). F'pazjenti b'defiċjenza mhux magħrufa ta' DPD ikkurat b'capecitabine, jista' jkun hemm tossiċitajiet ta' periklu għall-hajja li jidru bħala doża eċċessiva akuta (ara sezzjoni 4.9). F'każ ta' tossiċità akuta ta' grad 2-4, il-kura għandha titwaqqaf immedjatament sakemm it-tossiċità osservata tghaddi. Twaqqif permanenti għandu jiġi kkunsidrat ibbażat fuq valutazzjoni klinika tal-bidu, tul u severità tat-tossiċitajiet osservati.

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-ghajnejn. Kura ta' disturbi fl-ghajnejn għandha tinbeda 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 il-kura.

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra

Sottostrati taċ-ċitokromu P-450 2C9: Minbarra b'warfarin, ma saru l-ebda studji formali ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra bejn capecitabine u sottostrati ohra 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-demmi derivati minn coumarin taħt, u sezzjoni 4.4.

Sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmi derivati minn coumarin: bdil fil-parametri talkoagulazzjoni u/jew fil-fsada ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jiehdu capecitabine waqt kura b'sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmi derivati minn coumarin, bħal warfarin u phenprocoumon. Dawn ir-reazzjonijiet sehhew f'temp ta' diversi granet u sa diversi xhur wara l-bidu tat-terapija b'capecitabine u, fi ftit każijiet, fi żmien xahar wara li capecitabine twaqqaf. Fi studju kliniku farmakokinetiku dwar

I-interazzjonijiet, wara doża wahda ta' 20 mg ta' warfarin, il-kura b'capecitabine żiedet l-AUC ta' S-warfarin b'57% b'żjieda ta' 91% fil-valur ta' l-INR. Billi l-metaboliżmu ta' R-warfarin ma kienx affettwat, dawn ir-riżultati jindikaw li capecitabine jnaqqas l-attività ta' isoenzima 2C9, iżda m'għandu l-ebda effect fuq l-isoenzimi 1A2 u 3A4. Pazjenti li qed jieħdu sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmi derivati minn coumarin flimkien ma' capecitabine, għandhom jiġu osservati regolarment għal tibdil fil-parametri tal-koagulazzjoni tagħhom (PT jew INR) u d-doża tas-sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmi għandha tiġi aġġustata kif suppost.

Phenytoin: żjieda fil-koncentrazzjonijiet 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-koncentrazzjonijiet ta' phenytoin fil-plażma.

Folinic acid/folic acid: studju ta' tahlita b'capecitabine u folinic acid indika li folinic acid m'għandu l-ebda effect maġġuri fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu. Madankollu, folinic acid għandu effect fuq il-farmakodinamika ta' capecitabine u t-tossiċità tiegħu tista' tiġi msahha minn folinic acid: id-doża massima tollerata (MTD) ta' capecitabine wahdu bl-użu ta' kors intermittenti huwa ta' 3000 mg/m² kuljum filwaqt li l-MTD hija biss ta' 2000 mg/m² kuljum meta capecitabine jittiehed flimkien ma' folinic acid (30 mg meħud mill-halq darbtejn kuljum). It-tossiċità msahha tista' tkun rilevanti meta wiehed jaqleb minn 5-FU/LV għall-kors b'capecitabine. Dan jista' jkun rilevanti wkoll b'supplimentazzjoni ta' folic acid għal defiċjenza ta' folate minhabba x-xebh bejn folinic acid u folic acid.

Sorivudine u analogi: ġiet deskritta interazzjoni ta' sinifikanza klinika bejn sorivudine u 5-FU, li rriżultat mill-impedizzjoni ta' dihydropyrimidine dehydrogenase minn sorivudine. Din l-interazzjoni, li twassal għal żjieda fit-tossiċità ta' fluoropyrimidine, hija potenzjalment fatali. Għalhekk, capecitabine ma jistax jingħata flimkien ma' sorivudine jew ma' l-analogi relatati kimikament miegħu, bħal brivudine (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm ta' l-inqas perijodu ta' stennija ta' 4 ġimgħat bejn it-tnejn tal-kura b'sorivudine jew bl-analogi relatati b'mod kimiku miegħu bħal brivudine u l-bidu tat-terapija ta' capecitabine.

Antaċidi: l-effett ta' antaċidi li fihom aluminium hydroxide u magnesium hydroxide fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine kien investigat. Kien hemm żjieda żgħira fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' capecitabine u metabolit wiehed (5'-DFCR); ma kien hemm l-ebda effect fuq il-3 metaboliti maġġuri (5'-DFUR, 5-FU u FBAL).

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

Interferon alfa: l-MTD ta' capecitabine kienet ta' 2000 mg/m² kuljum meta meħud flimkien ma' interferon alfa-2a (3 MIU/m² kuljum) imqabbla ma' 3000 mg/m² kuljum meta capecitabine jintuża wahdu.

Radjoterapija: l-MTD ta' capecitabine wahdu bl-użu ta' kors intermittenti hija ta' 3000 mg/m² kuljum, filwaqt, meta kkombinat ma' radjoterapija għall-kanċer fir-rektum, l-MTD ta' capecitabine hija 2000 mg/m² kuljum bl-użu ta' programm kontinwu jew mogħti kuljum mit-Tnejn sal-Ġimgħa waqt kors ta' sitt ġimgħat ta' radjoterapija.

Oxaliplatin: l-ebda differenzi ta' sinifikanza klinika fl-espożizzjoni għal capecitabine jew għall-metaboliti tiegħu, platinum ħieles jew platinum totali ma deheru meta capecitabine ingħata f'tahlita ma' oxaliplatin jew f'tahlita ma' oxaliplatin u bevacizumab.

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

Interazzjoni ma' l-ikel

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

4.6 Fertilità, tqala u Treddigh

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

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li johorġu tqal waqt li qed jirċievu kura b'capecitabine. Jekk il-pazjenta tohroġ tqila waqt li tkun qed tiehu capecitabine, għandu jiġi spjegat ir-riskju possibbli għall-fetu. Waqt il-kura għandu jintuza metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

Tqala

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

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk capecitabine johroġ fil-halib tas-sider uman. Fi grieden li kienu qed jreddghu, ammonti konsiderevoli ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu nstabu fil-halib. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt l-kura b'capecitabine.

Fertilità

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

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil globali ta' sigurtà ta' capecitabine huwa bbażat fuq tagħrif minn aktar minn 3000 pazjent ikkurati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine f'tahlita ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'indikazzjonijiet multipli. Il-profil ta' sigurtà ta' monoterapija ta' capecitabine għall-popolazzjonijiet ta' kanċer metastatiku tas-sider, kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum u ta' kura awżiljarja f'kanċer tal-kolon huma komparabbli. Ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji ta' l-istudji maġġuri, inkluż id-disinji ta' l-istudju u r-riżultati maġġuri ta' l-effikaċja.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) relatati mal-kura rrapportati b'mod frekwenti u/jew ta' rilevanza klinika kienu disturbi gastro-intestinali (speċjalment dijarea, tqalligh, rimettar, uġigh addominali, stomatite), s-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (eritrodisasteżija palmari-plantari), gheja, astenja, anoreksja, kardjotossiċità, disfunzjoni renali miżjuda f'dawk b'funzjoni renali compromessa minn qabel, u trombozi/embolizmu.

Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

Monoterapija b'capecitabine

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

Tabella 4 Sommarju ta' l-ADRs relatati rrapportati f'pazjenti kkurati b' monoterapija ta' capecitabine

Sistema tal-Gisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Infezzjoni virali ta' l-Herpes, Nasofaringite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel	Sepsis, Infezzjoni fl-apparat ta' l-awrina, Cellulite, Tonsillite, Faringite, Kandidajasi orali, Influenza, Gastroenterite, Infezzjoni mill-moffa, Infezzjoni, Axxess f'sinna	
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)</i>	-		Lipoma	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	-	Newtropenija, Anemija	Newtropenija bid-deni, Pancitopenija, Granuloċitopenija, Tromboċitopenija, Lewkopenija, Anemija emolitika, Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) miżjud/Hin ta' Prothrombin imtawwal	
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	-	Sensittività eċċessiva	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Anoreksja	Deidratazzjoni, Tnaqqis fil-piż	Dijabete, Ipokalimja, Disturbi fl-aptit, Nutrizzjoni hażina, Ipertrigliceridemija	
<i>Disturbi</i>	-	Nuqqas ta' rquad,	Stat ta' konfużjoni,	

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)
<i>psikjatriċi</i>		Depressjoni	Attakk ta' paniku, Burdata depressa, Tnaqqis fil-libido	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	-	Ugħigh ta' ras, Letarġija, Sturdament, Parasteżija, Disġewsja	Afasja, Nuqqas tal-memorja, Ataxja, Sinkope, Disturbi fil-bilanċ, Disturbi fis-sensi, Newropatija periferali	Lewkoenċefalopatija tossika (rari hafna)
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>	-	Żjieda fid-dmugh, Konguntivite, Irritazzjoni fl-għajnejn	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, Diplopja	Stenożi tal-kanal tad-dmugh (rari), Disturbi fil-kornea (rari), Keratite (rari), Keratite ttikkjata (rari)
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	-	Vertigo, Ugħigh fil-widnejn	
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	-	Angina instabbli, Angina pectoris, Iskemija mijokardjali, Fibrillazzjoni atrijali, Arritmija, Takikardija, Takikardija tas-sinus, Palpitazzjonijiet	Fibrillazzjoni tal-ventrikolu (rari), Titwil ta' QT (rari), Torsade de pointes (rari), Bradikardija (rari), Vazospażmu (rari)
<i>Disturbi vaskulari</i>	-	Tromboflebite	Trombozi fil-vini l-kbar, Ipertensjoni, Petekje, Fwawar, Kesha fil-periferi	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	-	Qtugħ ta' nifs, Epistassi, Sogħla, Rinorreja	Embolizmu pulmonari, Pnewmotorax, Emoptisi, Azzma, Qtugħ ta' nifs ma' l-eżerċizzju	
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Dijarea, Rimettar, Tqalligh, Stomatite, Ugħigh addominali	Fsada gastro-intestinali, Stitikezza, Ugħigh fil-parti ta' fuq ta' l-addome, Dispepsja, Gass, Halq xott	Sadd intestinali, Axxite, Enterite, Gastrite, Disfaġija, Ugħigh fil-parti t'isfel ta' l-addome, Osofaġite, Skumdità addominali, Marda ta' refluss gastro-osofaġali, Kolite, Demm fl-ippurgar	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Iperbilirubinemija, Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Suffeġra	Insuffiċjenza tal-fwied (rari), Epatite kolestatika (rari)

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari	Raxx, Alopeċja, Eritema, Ġilda xotta, Hakk, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda, Raxx makulari, Tqaxxir tal-ġilda, Dermatite, Disturbi fil-pigmentazzjoni, Disturbi fid-dwiefer	Nuffata, Ulċeri fil-ġilda, Raxx, Uritkarja, Reazzjoni ta' fotosensittività, Eritema ta' l-idejn, Nefha fil-wiċċ, Purpura, Sindrome ta' tifikira tar-radjażzjoni	<i>Lupus erythematosus</i> tal-ġilda (rari), Reazzjonijiet severi fil-ġilda bħas-Sindrome ta' Stevens-Johnson u Nekrolisi tossika tal-Epidermide (rari hafna) (ara sezzjoni 4.4.)
<i>Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue</i>	-	Ugħigh fl-estremittajiet, Ugħigh fid-dahar, Artralġja	Nefha fil-ġogi, Ugħigh fl-ghadam, Ugħigh fil-wiċċ, Eghbusija muskolu-skelettrali, Dghjufija muskolari	
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka</i>	-	-	Idronefrozi, Inkontinenza ta' l-awrina, Ematurja, Nokturja, Żjieda tal-krejatinina fid-demem	
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	-	-	Emorraġija fil-vaġina	
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Gheja, Astenja	Deni, Edima periferali, Thossok ma tiflahx, Ugħigh fis-sider	Edima, Tertir, Marda bħal l-influenza, Rogħda, Żjieda tat-temperatura tal-ġisem	

Capecitabine f'terapija ta' taħlita

Tabella 5 telenka l-ADRs assoċjati ma' l-użu ta' capecitabine f'taħlita ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli ibbażati fuq tagħrif dwar is-sigurtà minn akar minn 3000 pazjent. L-ADRs huma miżjuda mal-grupp ta' frekwenza xieraq (Komuni hafna jew Komuni) skont l-oġġla inċidenza osservata f'xi wiehed mill-provi kliniċi maġġuri u huma miżjuda biss meta huma kienu osservati **minbarra** dawk li deħru b'monoterapija ta' capecitabine jew li deħru **fi grupp ta' frekwenza aktar għolja** meta mqabbel ma' monotherapija ta' capecitabine (ara tabella 4). ADRs mhux komuni rrapportati għal capecitabine f'terapija kombinata huma konsistenti ma' l-ADRs irrapportati għall-monoterapija b'capecitabine jew irrapportati għall-monoterapija bil-prodott mediċinali kkombinat (fil-letteratura u/jew sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott rispettiv).

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

Tabella 5 Sommarju ta' l-ADRs relatati rrapportati f' pazjenti kkurati b' capecitabine f' kura ta' tahlita li kienu osservati **minbarra** dawk li dehru b' monoterapija ta' capecitabine jew li dehru **fi grupp ta' frekwenza aktar gholja** meta mqabbel ma' monoterapija ta' capecitabine

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Herpes zoster, Infezzjoni fl-apparat ta' l-awrina, Kandidajasi orali, Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, Rinite, Influenza, *Infezzjoni, Herpes orali	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	*Newtrogenija, *Lewkopenija, *Anemija, *Deni newtrogeniku, Trombocitopenija	Depressjoni tal-mudullun, *Newtrogenija bid-deni	
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	Sensittività eċċessiva	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Tnaqqis fl-aptit	Ipokalmija, Iponatrimja, Ipomagnesimja, Ipokalcimja, Iperglicemija	
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	-	Disturbi fl-irquad, Ansjetà	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Parasteżija, Disasteżija, Newropatija periferali, Newropatija sensorjali periferali, Disgewżja, Uġiġh ta' ras	Newrotossicità, Tregħid, Nevralġija, Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, Ipoestesija	
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	Żjieda fid-dmugħ	Disturbi fil-vista, Ġhajn tinħass xotta, Uġiġh fl-ġhajn, Indeboliment fil-vista, Vista mċajpra	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	Tinnitus, Ipoakusis	
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	Fibrillazzjoni atrijali, Iskemija/infart kardijaku	
<i>Disturbi vaskulari</i>	Edima fir-riglejn, Pressjoni għolja, *Emboliżmu u trombożi	Fwawar, Pressjoni baxxa, Kriżi ipertensiva, Fwawar, Infjammazzjoni fil-vini	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Uġiġh fil-ġriżmejn, Disasteżija tal-faringi	Sulluzzu, Uġiġh faringolarinġali, Disfonija	
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Stitikezza, Dispepsja	Emorraġija fl-apparat gastro-intestinali ta' fuq, Ulċerazzjoni fil-ħalq, Gastrite, Distensjoni addominali, marda tar-rifluss gastro-osofagali, Uġiġh fil-ħalq, Disfaġija, Emorraġija mir-rektum, Uġiġh fil-parti t'isfel ta' l-addome, Disestesija orali, parestesija orali, Ipoestesija, Skomdu addominali	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Funzjoni epatika mhux normali	
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	Alopeċja, Disturb fid-dwiefer	Iperidrosi, Raxx b'eritema, Urtikarja, Tgħereq hafna matul il-lejl	
<i>Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue</i>	Mijaġġja, Artralġja, Uġiġh fl-estrematijiet	Uġiġh fix-xedaq, Spażmi fil-muskoli, Trismus, Indebboliment muskolari	

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija</i>	-	Ematurja, Proteina fl-awrina, Tnaqqis fit-tnehhija tal-krejinina mill-kliewi, Disurja	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni (rari)
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Deni, Debbulizza, ⁺ Letargija, Intolleranza għat-temperatura	Infjammazzjoni fil-mukoza, Uġigh fid-dirgħajn jew/u fir-riglejn, Uġigh, Rogħda ta' bard, Uġigh fis-sider, Marda bħall-infulwenza, ⁺ Deni, Reazzjoni relatata ma' l-infużjoni, Reazzjoni fis-sit ta' l-injezzjoni, Uġigh fis-sit ta' l-infużjoni, Uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni	
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>	-	Kontużjoni	

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (ara sezzjoni 4.4)

Għad-doża ta' 1250 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fi għranet 1 sa 14 kull 3 ġimghat, 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, kura ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum, u kura tal-kanċer tas-sider) u kienet osservata frekwenza ta' 63% fil-grupp ta' capecitabine/docetaxel għall-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider. Għad-doża ta' 1000 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fi għranet 1 sa 14 kull 3 ġimghat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 22% sa 30% f'terapija kombinata ta' capecitabine.

Meta-analizi ta' 14-il prova klinika b'taġhrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapiji differenti f'indikazzjonijiet multipli (kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, ta' l-istonku u tas-sider) wriet li HFS (kull grad) seħhet f'2066 (43%) pazjent wara hin medjan ta' 239 [95% CI 201, 288] ġurnata wara l-bidu tal-kura b'capecitabine. Fl-istudji kollha kombinati, l-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS: żjieda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, tnaqqis fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*kg), żjieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimghat, żjieda fit-tul ta' kura taht studju (ġimghat), żjieda fl-età (b'żjiediet ta' 10 snin), sess femminili, u ECOG 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-analizi ta' 14-il prova klinika b'taġhrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, l-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' dijarea: żjieda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, żjieda fit-tul ta' kura taht studju (ġimghat), żjieda fl-età (b'żjiediet ta' 10 snin), u sess femminili. Il-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' tnaqqis fir-riskju ta' żvilupp ta' dijarea: żjieda fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*) u żjieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimghat.

Kardjotossicità (ara sezzjoni 4.4)

Barra mill-ADR deskritti f'tabelli 4 u 5, ibbażat fuq analizi globali minn taġhrif dwar is-sigurtà klinika minn 7 provi kliniċi li kienu jinkludu 949 pazjent (2 provi kliniċi ta' fażi III u 5 ta' fażi II

f'kanċer metastatiku tal-kolorektum u kanċer metastatiku tas-sider), l-ADRs li ġejjin, b'incidenza ta' inqas minn 0.1%, kienu assoċjati ma' l-użu ta' capecitabine bħala monoterapija: kardjomijopatiya, insuffiċjenza kardijaka, mewt f'daqqa, u ekstrasistoli ventrikulari.

Enċefalopatiya

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjan (ara sezzjoni 4.2)

Analiżi ta' tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti b'età ta' ≥ 60 sena kkurati b' monoterapija ta' capecitabine u analiżi ta' pazjenti kkurati b' terapija mħalta ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel uriet żjieda fl-incidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 u 4 u ta' reazzjonijiet avversi serji relatati mal-kura meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' < 60 sena. Barra dan, pazjenti b'età ta' ≥ 60 sena kkurati b' capecitabine flimkien ma' docetaxel kellhom irtirar aktar kmieni mill-kura minhabba reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' < 60 sena.

Ir-riżultati ta' meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b' tagħrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b' capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, żjieda fl-età (b'żjiediet ta' 10 snin) kienet assoċjata b' mod statistikament sinifikanti ma' żjieda 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 4700 pazjent kkurati b' capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, sess femminili kien assoċjata b' mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS u dijarea u ma' riskju mnaqqas ta' żvilupp ta' newtropenija.

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V*](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, anti-metaboliti, analogi ta' pyrimidine, Kodiċi ATC: L01BC06

Capecitabine huwa fluoropyrimidine carbamate mhux ċitotossiku, li jiffunzjona bħala prekursor mogħti mill-halq tal-parti tal-molekola ċitotossika 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabine huwa attivat permezz ta' diversi passi enzimatiċi (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 jittiehed flimkien ma' docetaxel, li jista' jkun relatat maż-żjieda ta' thymidine phosphorylase minn docetaxel.

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

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

Monoterapija b'capecitabine f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika ta' fażi III multicentre, randomised u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer fil-kolon ta' stadju III (Dukes' C) jissapportja l-użu ta' capecitabine għall-kura awżiljarja ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (Studju XACT; M66001). F'din il-prova, 1987 pazjent kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu ta' waqfien ta' ġimgha u mogħti bħala ċikli ta' 3 ġimghat għal 24 ġimgha) jew 5-FU u leucovorin (program ta' Mayo Clinic: 20 mg/m² leucovorin IV segwit minn 425 mg/m² 5-FU IV bolus, mill-ewwel sal-hames jum, kull 28 jum għal 24 ġimgha). Capecitabine kien mill-inqas ekwivalenti għal 5-FU/LV IV fis-sopravivenza bla marda fil-protokoll għal kull popolazzjoni (hazard ratio 0.92; 95% CI 0.80-1.06). Fil-popolazzjonijiet randomised kollha, testijiet għad-differenza ta' capecitabine vs 5-FU/LV fis-sopravivenza bla marda u fis-sopravivenza globali wrew hazard ratios ta' 0.88 (95% CI 0.77 – 1.01; p = 0.068) u 0.86 (95% CI 0.74 - 1.01; p = 0.060), rispettivament. Il-medjan tal-vista ta' wara fil-hin ta' l-analiżi kien 6.9 snin. F'analizi Cox multivarjat, ippjanat minn qabel, kienet dimostrata is-superjorità ta' capecitabine meta mqabbel ma' 5-FU/LV bħala bolus. Il-fatturi li gejjin kienu speċifikati minn qabel fil-pjan ta' analizi statistika għall-inkluzjoni fil-mudell: età, hin mill-kirurġija sar-randomisation, sess, livelli ta' CEA fil-linja bażi, glandoli limfatiċi fil-linja bażi, u pajjiż. Fil-popolazzjoni randomised kompletament, capecitabine ntweraw li huwa superjuri għal 5-FU/LV għal sopravivenza mingħajr il-marda (hazard ratio 0.849; 95% CI 0.739 – 0.976; p = 0.0212), kif ukoll għal sopravivenza totali (hazard ratio 0.828; 95% CI 0.705 - 0.971; p = 0.0203).

Terapija ta' tahlita f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika multicentre, randomised u kkontrollata ta' fażi 3 f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III (Dukes' C) jsostni l-użu ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin (XELOX) għall-kura awżiljarja ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (studju NO16968). F'din il-prova, 944 pazjent kienu randomised għal ċikli ta' 3 ġimghat għal 24 ġimgha b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn segwit b'perjodu ta' mistrieħ ta' ġimgha) flimkien ma' oxaliplatin (130 mg/m² infużjoni fil-vini fuq medda ta' saġhtejn fl-ewwel ġurnata kull 3 ġimghat); 942 pazjent kienu randomised għall-bolus 5-FU u leucovorin. Fl-analiżi primarja għal DFS fil-popolazzjoni ITT, XELOX intweraw li huwa superjuri b'mod sinifikanti għal 5-FU/LV (HR=0.80, 95% CI=[0.69; 0.93]; p=0.0045). Ir-rata ta' DFS ta' 3 snin kienet 71% għal XELOX kontra 67% għal 5-FU/LV. L-analiżi għall-mira sekondarja ta' RFS issostni dawn ir-riżultati b'HR ta' 0.78 (95% CI=[0.67; 0.92]; p=0.0024) għal XELOX kontra 5-FU/LV. XELOX wera tendenza lejn OS superjuri b'HR ta' 0.87

(95% CI=[0.72; 1.05]; p=0.1486) li tirrizulta 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 ta' l-effikaċja huwa bbażat fuq medjan ta' żmien ta' osservazzjoni ta' 59 xahar għal OS u 57 xahar għal DFS. Fil-popolazzjoni ITT, ir-rata ta' rtirar minhabba avvenimenti avversi kienet oghla 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, multicentre u randomised (SO14695; SO14796), jissapportjaw l-użu ta' capecitabine għall-kura primarja ta' kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum. F'dawn il-provi, 603 pazjenti kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perjodu ta' ġimgha ta' waqfien tal-kura u mogħtija bħala ċikli ta' 3 ġimghat). 604 pazjenti ġew randomised għall-kura b'5-FU u leucovorin (kors ta' Mayo: 20 mg/m² leucovorin IV segwit minn 425 mg/m² 5-FU IV bolus, mill-ewwel sal-hames jum, kull 28 jum). Ir-rati oġġettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni randomised kollha (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 25.7% (capecitabine) vs. 16.7% (kors ta' Mayo); p < 0.0002. Iż-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 140 jum (capecitabine) vs. 144 jum (kors ta' Mayo). Is-sopravivenza medja kienet ta' 392 jum (capecitabine) vs. 391 jum (kors ta' Mayo). Bħalissa, l-ebda informazzjoni komparattiva ma hi disponibbli dwar monoterapija b'capecitabine f'kanċer tal-kolon u tar-rektum f'paragun ma' l-ewwel għazla ta' kura ta' mediċini li jittiehdu flimkien.

Terapija ta' tahlita għall-kura preferita ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Tagħrif minn studju kliniku multicentre, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16966) isostni l-użu ta' capecitabine f'tahlita ma' oxaliplatin jew f'tahlita ma' oxaliplatin u bevacizumab għall-kura preferita 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' kura differenti, inkluż XELOX jew FOLFOX-4, u l-parti ta' 2x2 fatturi ta' wara fejn 1401 pazjent kienu randomised għal erba' gruppi ta' kura differenti, inkluż XELOX flimkien ma' placebo, FOLFOX-4 flimkien ma' placebo, XELOX flimkien ma' bevacizumab, u FOLFOX-4 flimkien ma' bevacizumab. Ara tabella 6 għall-korsijiet ta' kura.

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

	Kura	Doża tal-Bidu	Skeda
FOLFOX-4 jew FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² IV 2 hr	Oxaliplatin fl-Ewwel Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Leucovorin	200 mg/m ² IV 2 hr	Leucovorin fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² IV bolus, segwit minn 600 mg/m ² IV 22 hr	Bolus/injezzjoni IV ta' 5-fluorouracil, kull wiehded fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Placebo jew Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimagħtejn
XELOX jew XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin Capecitabine	130 mg/m ² IV 2 hr 1000 mg/m ² mill-halq darbtejn kuljum	Oxaliplatin Ġurnata, kull 3 ġimghat Capecitabine mill-halq darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn (segwit minn ġimgha wahda mingħajr kura)
	Placebo jew Bevacizumab	7.5 mg/kg IV 30-90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel XELOX, kull 3 ġimghat
5-Fluorouracil: Injezzjoni bolus IV immedjatament wara leucovorin			

F'paragun globali ntwerja li l-gruppi li fihom XELOX ma kienux inferjuri meta mqabbla ma' gruppi li fihom FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni ta' pazjenti eligibbli u tal-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati (ara tabella 7). Ir-rizultati jindikaw li XELOX huwa ekwivalenti għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza globali (ara tabella 7). Paragun ta' XELOX u bevacizumab kontra FOLFOX-4 u bevacizumab kien analiżi esploratorju speċifikat minn qabel. F'dan il-paragun ta' sottogrupp ta' kura, XELOX u bevacizumab kien simili meta mqabbel ma'

FOLFOX-4 u bevacizumab f'termini ta' sopravivenza minghajr progressjoni (hazard ratio 1.01; 97.5% CI 0.84 - 1.22). Il-medjan tal-vista ta' wara fil-hin tal-analizi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tigi kkurata kien ta' sena punt hamsa; taghrif minn analizi wara sena ohra ta' visti ta' wara huwa nkluz ukoll f'tabella 7. Madankollu, l-analizi tal-PFS wara l-kura ma kkonfermax ir-riżultati ta' l-analizi ġenerali tal-PFS u tal-OS: il-hazard ratio ta' XELOX kontra FOLFOX-4 kien ta' 1.24 b'97.5% CI 1.07 - 1.44. Ghalkemm analizi tas-sensittività juri li differenza fl-iskeda tal-kors u fil-hinijiet ta' l-istima tat-tumur ikollhom impatt fuq l-analizi tal-PFS wara l-kura, ma nstabilitx spjegazzjoni kompleta għal dan ir-riżultat.

Tabella 7 Riżultati importanti ta' l-effikaċja għall-analizi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' studju NO16966

ANALIŻI PRIMARJA			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Popolazzjoni	Hin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (97.5% CI)
Parametru: Sopravivenza minghajr Progressjoni			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
Parametru: Sopravivenza Globali			
EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)
SENA OHRA TA' VISTI TA' WARA			
Popolazzjoni	Hin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (97.5% CI)
Parametru: Sopravivenza minghajr Progrssjoni			
EPP	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ITT	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
Parametru: Sopravivenza Globali			
EPP	600	594	1.00 (0.88; 1.13)
ITT	602	596	0.99 (0.88; 1.12)

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

Fi studju randomised u kkontrollat ta' fazi III (CAIRO), kien studjat l-effett tal-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 1000 mg/m² għal ġimghatejn kull 3 ġimghat flimkien ma' irinotecan għall-kura primarja ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. 820 pazjent kienu randomised biex jirċievu kura sekwenzjali (n=410) jew kura kkombinata (n=410). Kura sekwenzjali ikkonsistiet minn capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) bħala kura primarja, irinotecan (350 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bħala kura sekondarja, u tahlita ta' capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) ma' oxaliplatin (130 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bħala kura terzjarja. Kura kkombinata ikkonsistiet minn capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) flimkien ma' irinotecan (250 mg/m² fl-ewwel ġurnata) (XELIRI) bħala kura primarja u capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) u oxaliplatin (130 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bħala kura sekondarja. Iċ-ċikli kollha ta' kura ingħataw f'intervalli ta' 3 ġimghat. Fil-kura primarja il-medjan tas-sopravivenza minghajr progressjoni fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati 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 gastro-intestinali u newtopenija waqt kura primarja b'XELIRI (26% u 11% għall XELIRI u capecitabine bħala kura primarja rispettivament).

XELIRI ġie mqabbel ma' 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) fi tliet studji randomised f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. Il-korsijiet ta' XELIRI kienu jinkludu capecitabine 1000 mg/m² darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 ta' ċiklu ta' tliet ġimghat 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 kura double-blind b'celecoxib jew placebo. PFS medjana kienet ta' 7.6 xhur għal FOLFIRI, 5.9 xhur għal mIFL (p=0.004 għall-paragun ma' FOLFIRI), u 5.8 xhur għal XELIRI (p=0.015). OS medjana kienet ta' 23.1 xhur għal FOLFIRI, 17.6 xhur għal mIFL (p=0.09), u 18.9 xhur għal XELIRI (p=0.27). Pazjenti

kkurati b'XELIRI kellhom tossiċità gastro-intestinali 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 kura double-blind b'celecoxib jew placebo. Iż-żmien medjan ta' PFS u ta' sopravivenza globali (OS - *overall survival*) kienu iqsar għal XELIRI kontra FOLFIRI (PFS ta' 5.9 kontra 9.6 xhur u OS ta' 14.8 kontra 19.9 xhur), u barra dan kienu rrapportati rati eċċessivi ta' dijarea f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ta' XELIRI (41% XELIRI, 5.1% FOLFIRI).

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

Montagnani et al użaw ir-riżultati mit-tliet studji ta' fuq biex jipprovdu analiżi globali tal-istudji randomised li qabblu korsijiet ta' kura ta' FOLFIRI u XELIRI fil-kura 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.

Dejta 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 il-kuri. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu FOLFIRI flimkien ma' bevacizumab (Grupp-A, n= 167) jew XELIRI flimkien ma' bevacizumab (Grupp-B, n=166). Għall-Grupp B, il-kors ta' XELIRI uża capecitabine 1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata + irinotecan 250 mg/m² fl-ewwel ġurnata. Is-sopravivenza minghajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) medjana kienet ta' 10.0 u 8.9 xhur; p=0.64, is-sopravivenza globali kienet ta' 25.7 u 27.5 xhur; p=0.55 u r-rati ta' rispons kienu ta' 45.5 u 39.8%; p=0.32 għal FOLFIRI-Bev u XELIRI-Bev, rispettivament. Pazjenti kkurati b'XELIRI + bevacizumab irrappurtaw incidenza oghla b'mod sinifikanti ta' dijarea, newtopenija bid-deni u reazzjonijiet tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn minn pazjenti kkurati b'FOLFIRI + bevacizumab b'żieda sinifikanti fid-dewmien tal-kura, tnaqqis fid-doża u twaqqif tal-kura.

Dejta minn studju ta' fażi II, b'aktar minn centru wiehed, randomised u kkontrollat (AIO KRK 0604) issostni l-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 800 mg/m² għal ġimagħtejn kull 3 ġimgħat flimkien ma' irinotecan u bevacizumab għall-kura primarja 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 minghajr kura 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 għall-kura b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu minghajr kura 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' segwitu għall-popolazzjoni tal-istudju ta' 26.2 xhur, risponsi għall-kura kienu kif jidher f'tabella 8

Tabella 8

Riżultati ewlenin tal-effikaċja għall-istudju AIO KRK

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

Terapija ta' tahlita fil-kura tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Tagħrif minn studju kliniku b'haġna ċentri, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16967) isostni l-użu ta' capecitabine f'tahlita ma' oxaliplatin għall-kura tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. F'din il-prova, 627 pazjent b'karċinoma metastatika tal-kolorektum li rċevew kura minn qabel b'irinotecan flimkien ma' kors ta' fluoropyrimidine bħala kura primarja kienu randomised għall-kura b'XELOX jew FOLFOX-4. Għall-iskeda ta' dożaġġ ta' XELOX u FOLFOX-4 (minghajr iż-żjieda ta' placebo jew bevacizumab), irreferi għal tabella 6. Intwera li XELOX ma kienx inferjuri għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza minghajr progressjoni fil-popolazzjoni skont protokoll u fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati (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-hin ta' l-analiżi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati kien ta' 2.1 sena; tagħrif minn analiżi wara 6 xhur ohra ta' visti ta' wara wkoll huma inklużi f'tabella 9.

Tabella 9

Riżultati importanti ta' l-effikaċja għall-analiżi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' studju NO16967

ANALIŻI PRIMARJA			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Popolazzjoni	Hin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (95% CI)
Parametru: Sopravivenza minghajr 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	Hin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (95% CI)
Parametru: Sopravivenza minghajr Progrssjoni			
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 kkurati

Kanċer avanzat ta' l-istonku

Tagħrif minn prova klinika ta' fażi III multicentre, randomised u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer avanzat ta' l-istonku jissapportja l-użu ta' capecitabine għall-kura primarja ta' kanċer avanzat ta' l-istonku (ML 17032). F'din il-prova, 160 pazjent kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għall-gimghat segwit minn perjodu ta' waqfien ta' 7 tijem) u cisplatin (80 mg/m² bħala infużjoni fuq medda ta' saghtejn kull 3 gimghat). Total ta' 156 pazjent kienu randomised għall-kura b'5-FU (800 mg/m² kuljum, infużjoni kontinwa fl-ewwel sal-hames jum kull

3 ġimghat) u cisplatin (80 mg/m² bhala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimghat). Capecitabine f'tahlita ma' cisplatin ma' kienx inferjuri għal 5-FU f'tahlita ma' cisplatin f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni f'analizi skont il-protokoll (hazard ratio 0.81; 95% CI 0.63 - 1.04). Il-medjan tas-sopravivenza mingħajr progressjoni kien ta' 5.6 xhur (capecitabine + cisplatin) versus 5.0 xhur (5-FU + cisplatin). Il-hazard ratio għat-tul tas-sopravivenza (sopravivenza totali) kien simili għall-hazard ratio tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (hazard ratio 0.85; 95% CI 0.64 - 1.13). Il-medjan tat-tul tas-sopravivenza kien ta' 10.5 xhur (capecitabine + cisplatin) versus 9.3 xhur (5-FU + cisplatin).

Tagħrif minn studju ta' fażi III randomised u multicentre li qabbel capecitabine ma' 5-FU u oxaliplatin ma' cisplatin f'pazjenti b'kanċer avanzat ta' l-istonku jissapportja l-użu ta' capecitabine bhala kura primarja ta' kanċer avanzat ta' l-istonku (REAL-2). F'dan l-istudju, 1002 pazjent kienu randomised f'disinn fattorjali ta' 2x2 għal wiehed minn dawn l-erba' gruppi li ġejjin:

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

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

Capecitabine intuża wkoll f'tahlita ma' oxaliplatin għall-kura ta' kanċer avanzat ta' l-istonku. Studji b'monoterapija ta' capecitabine jindikaw li capecitabine għandu attività f'kanċer avanzat ta' l-istonku.

Kanċer tal-kolon, tal-kolorektum u kanċer avanzat ta' l-istonku: meta-analizi

Meta-analizi ta' sitt provi klinici (studji SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) isostnu is-sostituzzjoni ta' 5-FU minn capecitabine f'kura waħedha u ta' tahlita f'kanċer gastro-intestinali. L-analizi globali tinkludi 3097 pazjent ikkurati b'korsijiet li fihom capecitabine u 3074 pazjent ikkurati b'korsijiet li fihom 5-FU. Iż-żmien Medjan ta' sopravivenza globali kien 703 ijiem (95% CI: 671; 745) f'pazjenti kkurati b'korsijiet li fihom capecitabine u 683 jum (95% CI: 646; 715) f'pazjenti kkurati 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 imhumiex inferjuri għall-korsijiet li fihom 5-FU.

Kanċer tas-sider

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

Tagħrif minn prova klinika waħda kkontrollata, multicentre u randomised ta' fażi III, tissapportja l-uża ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat lokalmement jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika, li tinkludi anthracycline. F'din il-prova, 255 pazjent ġew randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perijodu ta' ġimgha ta' waqfien tal-kura, u docetaxel 75 mg/m² bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimghat). 256 pazjent kienu randomised għall-kura b'docetaxel waħdu (100 mg/m² bhala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimghat). Is-sopravivenza kienet

oghla fil-grupp ta' kura kombinata b'capecitabine u docetaxel ($p=0.0126$). Is-sopravivenza medja kienet ta' 442 jum (capecitabine + docetaxel) vs. 352 jum (docetaxel wahdu). Ir-rati oggettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni li giet randomised (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 41.6% (capecitabine + docetaxel) vs. 29.7% (docetaxel wahdu); $p = 0.0058$. Iz-żmien għall-progressjoni tal-marda kien superjuri fil-grupp ta' kura kombinata b'capecitabine u docetaxel ($p<0.0001$). Iz-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 186 jum (capecitabine + docetaxel) vs. 128 jum (docetaxel wahdu).

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 għall-kura ta' pazjenti wara l-falliment ta' taxanes u kors ta' kemjoterapija li fiha anthracycline jew għal dawk il-pazjenti li għalihom kura b'anthracycline mhix indikata. F'dawn il-provi, total ta' 236 pazjent kienu kkurati b'capecitabine (1250 mg/m^2 darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perijodu ta' waqfien tal-kura ta' ġimgħa). Ir-rati oggettivi tar-respons totali (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 20% (l-ewwel prova) u ta' 25% (it-tieni prova). Iz-żmien medjan għall-progressjoni kien ta' 93 u 98 jum. Is-sopravivenza medjana kienet ta' 384 u 373 jum.

Indikazzjonijiet kollha

Meta-analizi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapiji differenti f'indikazzjonijiet multipli (kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, ta' l-istonku u tas-sider) wriet li pazjenti fuq capecitabine li żviluppaw is-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (HFS) kellhom sopravivenza totali itwal meta mqabbel ma' pazjenti li ma żviluppawx HFS: sopravivenza totali medjana 1100 ġurnata (95% CI 1007;1200) vs 691 ġurnata (95% CI 638; 754) b'proporzjon ta' periklu ta' 0.61 (95% CI 0.56; 0.66).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b' il-prodott mediċinali ta' referenza li fih 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 giet ikkalkulata fuq firxa ta' doża ta' $502\text{--}3514 \text{ mg/m}^2$ /kuljum. Il-parametri ta' capecitabine, 5'-deoxy-5'-fluorocytidine (5'-DFCR) u 5'-deoxy-5'-fluorouridine (5'-DFUR) mkejja fl-ewwel u fl-14-il jum kienu jixxiebhu. L-AUC ta' 5-FU kienet 30%-35% oghla fl-14-il jum. Tnaqqis fid-doża ta' capecitabine tnaqqas l-espozizzjoni sistematika għal 5-FU aktar minn proporzjonali mad-doża, minhabba farmakokinetika mhux linejari għall-metabolit attiv.

Assorbiment

Wara l-ghoti orali, capecitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv, segwit minn bidla estensiva għall-metaboliti, 5'-DFCR u 5'-DFUR. L-ghoti ma' l-ikel inaqas ir-rata ta' l-assorbiment ta' capecitabine iżda jirriżulta biss f'effett minuri fuq l-AUC ta' 5'-DFUR, u fuq l-AUC tal-metabolit sussegwenti 5-FU. B'doża ta' 1250 mg/m^2 fl-14-il jum bl-ghoti wara t-tehid ta' l-ikel, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ($C_{\max}$ f' $\mu\text{g/ml}$) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 u 5.46 rispettivament. Il-hin 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' $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kienu ta' 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 u 36.3.

Distribuzzjoni

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

Bijotransformazzjoni

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 ssehh aktar attivazzjoni katalitika ta' 5'-DFUR minn thymidine phosphorylase (ThyPase).

L-enżimi involuti fl-attivazzjoni katalitika jinstabu f'tessuti tat-tumur iżda wkoll f'tessuti normali, għalkemm is-soltu f'livelli aktar baxxi. Il-biotrasformazzjoni enzimatika sekwenzjali ta' capecitabine għal 5-FU twassal għal konċentrazzjonijiet oghla f'tessuti tat-tumur. Fil-każ ta' tumuri tal-kolon u tar-rektum, il-biċċa l-kbira tal-produzzjoni ta' 5-FU tidher li hija lokalizzata f'ċelluli stromali tat-tumur. Wara l-ghoti ta' capecitabine mill-halq 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 plazma kienet ta' 21.4 (li kienet tvarja minn 3.9 għal 59.9, n=8) filwaqt li l-proporzjon f'tessuti f'saħħithom għal plazma kienet ta' 8.9 (li kienet tvarja minn 3.0 għal 25.8, n=8). L-attività ta' thymidine phosphorylase kienet imkejla u nstabt li kienet 4 darbiet iżjed f'tumur primarju tal-kolon u tar-rektum milli f'tessut normali fil-qrib. Skond studji immuno-istokimikali, jidher li l-biċċa l-kbira ta' thymidine phosphorylase jinstab f'ċelluli stromali tat-tumur.

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

Eliminazzjoni

Il-half-life ta' l-eliminazzjoni ($t_{1/2}$ f'sieghat) 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 mneħħjin mill-ġisem l-aktar fl-awrina; 95.5% tad-doża ta' capecitabine mogħtija huwa rkuprat fl-awrina. It-tneħħija fil-hmiegħ hija minima (2.6%). Il-metabolit magħgħri mneħħi mill-ġisem fl-awrina huwa FBAL, li jirrappreżenta 57% tad-doża mogħtija. Madwar 3% tad-doża mogħtija titneħħa mill-ġisem fl-awrina bħala capecitabine 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

Analizi farmakokinetika fuq il-popolazzjoni kienet magħmula wara l-kura b'capecitabine f'505 pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum li nġhataw doża ta' 1250 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, ASAT u ALAT ma kellhom l-ebda effett statistikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR, 5-FU u FBAL.

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

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

Anzjani: Ibbażat fuq analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, li kienet tinkludi pazjenti b'firxa wiesa' ta' etajiet (minn 27 sa 86 sena) u li kienet tinkludi 234 (46%) pazjent li kellhom iżjed minn 65 sena jew kellhom 65 sena, l-età m'għandha l-ebda influwenza fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR

u 5-FU. L-AUC ta' FBAL żdiedet ma' l-e'tà (20% żjieda fl-e'tà tirriżulta f'żjieda ta' 15% fl-AUC ta' FBAL). Din iż-żjieda aktarx li hija minhabba tibdil fil-funzjoni renali.

Fatturi etniċi: Wara l-ghoti mill-halq ta' 825 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum ghal 14-il jum, pazjenti Ġappuniżi (n=18) kellhom C_{max} ghal capecitabine madwar 36% inqas u AUC 24% inqas minn pazjenti Kawkasi (n=22). Pazjenti Ġappuniżi kellhom ukoll C_{max} ghal FBAL 25% inqas u AUC 34% inqas minn pazjenti Kawkasi. Ir-rilevanza klinika ta' dawn id-differenzi mhijiex maghrufa. L-ebda differenzi sinifikanti ma sehhew fl-espożizzjoni ghal metaboliti oħra (5'-DFCR, 5'-DFUR, u 5-FU).

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

Fi studji dwar it-tossiċità ta' doži ripetuti, l-ghoti kuljum ta' capecitabine mill-halq lil xadini cynomolgus u ġrieden, ipprođuew effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinali, limfatika u emopoetika, tipika ghal fluoropyrimidines. Dawn it-tossiċitajiet kienu reversibbli. 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 ta' l-intervall tal-QT u PR) setgħet tiġi osservata f'xadini cynomolgus wara l-ghoti fil-vini (100 mg/kg) iżda mhux wara doži ripetuti mill-halq (1379 mg/m²/kuljum).

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

talc (E553b)

anhydrous lactose

croscarmellose sodium (E468)

hypromellose (E464)

microcrystalline cellulose (E460)

magnesium stearate (E572)

Il-kisja tal-pillola:

hypromellose (E464)

titanium dioxide (E171)

lactose monohydrate

macrogol

iron oxide isfar (E172) u iron oxide aħmar (E172).

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

Folja tal-Alu/Alu li fiha 10 pilloli miksijin b'rita. Kull kaxxa tal-kartun fiha 60 pillola miksija b'rita (6 folji ta' 10 pilloli)

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

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

EU/1/13/831/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 Ġunju 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine SUN pilloli 500 mg miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg capecitabine.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 68.95 mg anhydrous lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Capecitabine SUN 500 mg pillola miksija b'rita hija pillola ta' lewn ahmar fl-isfar, ibbużzata fuq iż-żewġ naħat, ta' forma ovali, 17.5 mm x 8.7 mm, bil-marka '500' fuq naħa waħda u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Capecitabine huwa indikat għall-kura awżiljarja ta' pazjenti wara kirurgija ta' kanċer tal-kolon ta' stadju III (stadu ta' Dukes' C) (ara sezzjoni 5.1).

Capecitabine huwa indikat għall-kura ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum (ara sezzjoni 5.1).

Capecitabine huwa indikat bħala kura primarja ta' kanċer avanzat fl-istonku f'tahlita ma' programm ta' kura ibbażat fuq il-platinu (ara sezzjoni 5.1).

Capecitabine flimkien ma' docetaxel (ara sezzjoni 5.1) huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokament avanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi anthracycline. capecitabine huwa wkoll indikat bħala kura li tittiehed waħidha għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokament avanzat 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 għandu jiġi preskritt biss minn tobba kkwalfikati b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali anti-neoplastiċi. Sorveljanza bir-reqqa matul l-ewwel ċiklu ta' kura huwa rrakkomandat għall-pazjenti kollha.

Il-kura għandha titwaqqaf jekk tiġi osservata progressjoni tal-marda jew tossiċità li mhix ittollerata. Kalkulazzjonijiet tad-doża standard jew doża mnaqqsa skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem għad-dożi tal-bidu ta' capecitabine ta' 1250 mg/m² u 1000 mg/m² hma pprovduti f'tabelli 1 u 2 rispettivament.

Pożoloġija

Pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 5.1):

Monoterapija

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

Mogħti bhala monoterapija, d-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine fil-kura awżiljarja tal-kanċer tal-kolon, fil-kura ta' kanċer tal-kolorektum li mmetastatizza jew ta' kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew li mmetastatizza hija ta' 1250 mg/m² mogħtija darbtejn kuljum (fil-ghodu u fil-ghaxija; ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 2500 mg/m²) għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem. Kura awżiljarja f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III hija rakkomandata għal total ta' 6 xhur.

Terapija kombinata

Kanċer tal-kolon, kolorektum u ta' l-istonku

F'terapija kombinata, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine għandha titnaqqas għal 800 - 1000 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-inkluzjoni ta' bevacizumab f'kors ta' kombinazzjoni ma kellha l-ebda effett fuq id-doża tal-bidu ta' capecitabine. Medikazzjoni minn qabel biex tinzamm idratazzjoni u effett kontra r-rimettar skont is-sommarju tal-karattersitiċi tal-prodott ta' cisplatin għandha tinbeda qabel l-ghotja ta' cisplatin għall-pazjenti li qed jirċievu tahlita ta' capecitabine flimkien ma' cisplatin. Għall-pazjenti li qed jirċievu t-tahlita ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin huwa rakkomandat medikazzjoni minn qabel b'anti-emetiċi skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' oxaliplatin. Kura awżiljarja f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III hija rakkomandata għal tul ta' 6 xhur.

Kanċer tas-sider

F'tahlita ma' docetaxel, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' capecitabine fil-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider hija ta' 1250 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il jum segwita minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, flimkien ma' 75 mg/m² docetaxel mogħti bhala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimghat. Medikazzjoni minn qabel b'corticosteroid orali bħal dexamethasone skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' docetaxel għandu jinbeda qabel l-ghotja ta' docetaxel għall-pazjenti li qed jirċievu tahlita ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel.

Kalkulazzjonijiet tad-doża ta' capecitabine

Tabella 1 Kalkulazzjonijiet għad-doża standard jew imnaqqsa skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, għad-doża tal-bidu ta' capecitabine ta' 1250 mg/m²

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

Tabella 2 Kalkulazzjonijiet għad-doża standard jew imnaqqs skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, għad-doża tal-bidu ta' capecitabine ta' 1000 mg/m²

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

Agġustamenti tal-pożoloġija waqt il-kura

Generali

It-tossiċità kkawżata meta jittiehed capecitabine tista' tiġi kkurata b'kura sintomatiku u/jew tibdil fid-doża (interruzzjoni tal-kura jew tnaqqis fid-doża). La darba d-doża tiġi mnaqqs, m'għandhiex tiġi mizjuda aktar tard. Għal dawk it-tossiċitajiet ikkunsidrati mit-tabib li qed jikkura bħala mhux probabbli li jsiru serji jew ta' periklu għall-hajja, e.ż. alopeċja, tibdil fit-togħma, tibdil fid-dwiefer, il-kura tista' titkompla bl-istess doża mingħajr tnaqqis jew interruzzjoni. Pazjenti li qed jiehdu capecitabine għandhom jiġu nfurmati dwar il-htieġa li titwaqqaf il-kura minnufih jekk tidher tossiċità moderata jew severa. Doži ta' capecitabine maqbużin minhabba t-tossiċità m'għandhomx jiġu sostitwiti. Dawn li ġejjin huma l-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati f'każ ta' tossiċità:

Tabella 3 Skeda tat-tnaqqis fid-doża ta' capecitabine (ciklu ta' 3 ġimgħat jew kura kontinwa)

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

Gradi ta' tossiċità*	Tibdiliet fid-doża f'ċiklu ta' kura	Aġġustament fid-doża ghaċ- ċiklu/doża li jmiss (% tad-doża tal-bidu)
-It-tielet dehra	Waqqaf il-kura għal kollox	Ma jghoddx f'dan il-każ
• <i>Grad 4</i>		
-L-ewwel dehra	Waqqaf għal kollox <i>jew</i> Jekk it-tabib huwa tal-fehma li huwa fl-aħjar interess tal-pazjent li jkompli, interrompi sakemm riżolta għal grad 0-1	50%
-It-tieni dehra	Waqqaf il-kura għal kollox	Ma jghoddx f'dan il-każ

* Skont il-Kriterji Komuni tat-Tossiċità (verżjoni 1) tal-Grupp ta' Provi Kliniċi ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Kanada (NCIC CTG), jew il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE) versjoni 3.0 tal-Programm ta' Valutazzjoni tat-Terapija tal-Kanċer, Istitut Nazzjonali tal-Kanċer ta' l-Istati Uniti, verżjoni 4.0. Għas-sindrome ta' l-idejnsaqajn u iperbilirubinimja, ara sezzjoni 4.4.

Ematoloġija

Pazjenti b'għadd ta' newtrofili fil-linja bażi ta' $<1.5 \times 10^9/L$ u/jew b'għadd ta' trombociti ta' $<100 \times 10^9/L$ m'għandhomx jiġu kkurati b'capecitabine. Jekk valutazzjonijiet tal-laboratorju mhux ipprogrammati waqt ċiklu ta' kura juru li l-għadd tan-newtrofili waqa' taht $1.0 \times 10^9/L$ jew jekk l-għadd tal-plejtlits jaqa' taht $75 \times 10^9/L$, kura b'capecitabine għandha titwaqqaf.

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

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

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

Waqt ċiklu ta' kura għal daww it-tossiċitajiet ikkunsidrati mit-tabib li qed jikkura li mhux relatati ma' capecitabine, capecitabine għandu jtkompla u d-doża tal-prodott mediċinali l-iehor għandha tiġi aġġustata skont it-Tagħrif xieraq ta' kif Tippireskrivi.

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

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

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

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

Aġġustamenti fil-pożoloġija għall-popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment tal-kliewi

Capecitabine huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina taht 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 (tnehhija tal-krejinina ta' 30-50 ml/min fil-linja bazi) hija ikbar meta mqabba mal-populazzjoni totali. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja bazi, tnaqqis fid-doża ta' 75% għal doża tal-bidu ta' 1250 mg/m² huwa rakkomandat. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja bazi, m'hemm bżonn ta' l-ebda tnaqqis fid-doża għad-doża tal-bidu ta' 1000 mg/m². F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (tnehhija tal-krejinina ta' 51-80 ml/min fil-linja bazi) mhux rakkomandat li jsir l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu. Sorveljanza bir-reqqa u interruzzjoni fil-pront tal-kura huwa rakkomandat f'każ li l-pazjent isofri minn episodju avvers ta' grad 2, 3 jew 4 waqt il-kura u d-doži li jmissu għandhom jiġu aġġustati kif indikat f'tabella 3 aktar 'l fuq. Jekk waqt il-kura t-tnehhija tal-krejinina kkalkulata tonqos għall-valur ta' inqas minn 30 mL/min, capecitabine għandu jitwaqqaf. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża għall-indeboliment fil-kliewi japplikaw kemm għal kura li tittiehed wahidha u kif ukoll f'użu flimkien ma' mediċini oħra (ara wkoll Sezzjoni "Anzjani" aktar 'l isfel).

Anzjani

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

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

- *Flimkien ma' docetaxel*: inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 li huma relatati mal-kura u ta' reazzjonijiet avversi serji li huma relatati mal-kura ġew osservati f'pazjenti li għandhom 60 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.1). Għall-pazjenti li għandhom 60 sena jew aktar, tnaqqis fid-doża tal-bidu ta' capecitabine għal 75% (950 mg/m² darbtejn kuljum) huwa rakkomandat. Jekk l-ebda tossiċità ma tigi osservata f'pazjenti li għandhom ≥ 60 sena kkurati b'doża tal-bidu ta' capecitabine mnaqqsa flimkien ma' docetaxel, id-doża ta' capecitabine tista' tigi miżjuda b'kawtela għal 1250 mg/m² darbtejn kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Capecitabine SUN għandhom jinbelghu mal-ilma fi żmien 30 minuta wara ikla.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fissezzjoni 6.1, jew għal fluorouracil.
- Passat mediku ta' reazzjonijiet serji u mhux mistennija għat-terapija bi fluoropyrimidine.
- F'pazjenti b'defiċjenza magħrufa ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ara sezzjoni 4.4).
- Waqt it-tqala u t-treddigh.
- F'pazjenti b'lewkopenja, newtrogenja, jew tromboċitopenja severa.
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tnehhija tal-krejinina taht 30 ml/min).
- Kura b'sorivudine jew u bl-analogi relatati kimikament miegħu, bħal brivudine (ara sezzjoni 4.5).
- Jekk jeżistu kontra-indikazzjonijiet għal xi wiehed mill-prodotti mediċinali fil-programm ta' tahlita, dak il-prodott mediċinali m'għandux jintuża.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża jinkludu dijarea, uġiġ addominali, tqalligh, stomatite u s-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (reazzjoni tal-gilda fl-idejn u fis-saqajn, eritrodisasteżija palmari-plantari). Il-

biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi huma reversibbli u ma jehtiegux interruzzjoni permanenti tat-terapija, għalkemm jista' jkun hemm bżonn li xi dozi jiġu miżmuma jew imnaqqsa.

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

Deidratazzjoni. Id-deidratazzjoni għandha tiġi evitata jew ikkoreġuta mill-bidu. Pazjenti bl-anoreksja, astenja, tqalligh, rimettar jew dijarea jistgħu jsiru deidratati malajr. Deidratazzjoni tista' tikkawża insuffiċjenza akuta tal-kliwi, speċjalment f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa eżistenti minn qabel jew meta capecitabine jingħata flimkien ma' mediċini magħrufa li huma nefrotossiċi. Insuffiċjenza akuta tal-kliwi sekondarja għal deidratazzjoni tista' tkun potenzjalment fatali. Jekk issehh deidratazzjoni ta' grad 2 (jew oghla), il-kura b'capecitabine għandha titwaqqaf minnufih u d-deidratazzjoni kkoreġuta. Il-kura m'għandhiex terġa tinbeda 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 kkawża, skont il-htieġa (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (magħruf ukoll bħala reazzjoni tal-ġilda ta' l-idejn u s-saqajn jew eritrodisasteżija palmari-plantari jew eritema akrali kkaġunata mill-kemjoterapija). Sindrome ta' l-idejn u s-saqajn ta' grad 1 huwa definit bħala tnmnim, disestesja/parestesja, tingiż, nefha mingħajr uġiġh jew eritema ta' l-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità li ma ttelexx l-attivitajiet normali tal-pazjent.

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

Sindrome ta' l-idejn u s-saqajn ta' Grad 3 huwa tqaxxir mxarrab tal-ġilda, ulċerazzjoni, nfafet u uġiġh serju ta' l-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità serja li gġieghel il-pazjent li ma jibqax kapaċi jaħdem jew li jagħmel l-attivitajiet tal-hajja ta' kuljum. Jekk issehh sindrome ta' l-idejn u s-saqajn ta' grad 2 jew 3, l-ġhoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott sakemm ir-reazzjoni tieqaf jew tnaqqas fl-intensità għal grad 1. Wara sindrome ta' l-idejn u s-saqajn ta' grad 3, id-dozi ta' capecitabine li jmissu għandhom jiġu mnaqqsa. Meta capecitabine u cisplatin jintużaw flimkien, l-użu ta' vitamina B6 (pyridoxine) mhux rakkomandat għall-kura profilattika sintomatika jew sekondarja ta' sindrome ta' l-idejn u s-saqajn, minhabba rapporti ppublikati li hija tista' tnaqqas l-effikaċja ta' cisplatin. Hemm xi evidenza li dexpanthenol huwa effettiv għall-profilassi ta' sindrome tal-idejn u s-saqajn f'pazjenti kkurati b'capecitabine.

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

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

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

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

Antikoagulazzjoni b'derivattiv ta' coumarin. Fi studju dwar l-interazzjoni tal-medicina waqt l-ghoti ta' doża wahda ta' warfarin, kien hemm żjieda sinifikattiva fil-medja ta' l-AUC (+57%) ta' S-warfarin. Dawn ir-riżultati jissuggerixxu interazzjoni, x'aktarx minhabba l-impedizzjoni minn capecitabine tas-sistema ta' l-isoenzimi taċ-ċitokromu P450 2C9. Pazjenti li qed jieħdu capecitabine u terapija ta' antikoagulazzjoni b'derivattiv tal-coumarin mill-ħalq flimkien għandu jkollhom r-rispons antikoagulanti tagħhom (INR jew hin protrombin) osservat b'attenzjoni kbira u d-doża antikoagulanti mibdula skont ir-riżultat (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied. Fin-nuqqas ta' informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, l-użu ta' capecitabine għandu jiġi osservat b'attenzjoni f'pazjenti li l-fwied tagħhom ma jaħdimx normali b'mod hafif għal moderat, mingħajr ma jingħata każ tal-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi tal-fwied. L-ghoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott f'każ li sseħħ żjieda fil-livelli ta' bilirubin ta' $>3.0 \times \text{ULN}$ relatata mal-kura jew żjieda fil-livell ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) ta' $>2.5 \times \text{ULN}$ relatata mal-kura. Il-kura b'capecitabine li tittiehed wahidha tista' titkompla meta l-bilirubin jonqos għal $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ jew l-aminotransferases epatiċi jitnaqqsu għal $\leq 2.5 \times \text{ULN}$.

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

Defiċjenza ta' DPD. B'mod rari, tossiċità severa, mhux mistennija, (eż. stomatite, dijarea, newtropenija u newrotossiċità) assoċjati ma' 5-FU kienet attribwita għal nuqqas ta' attività ta' DPD. Għalhekk rabta ma' livelli mnaqqsa ta' DPD u zieda li tista' tkun fatali ta' effetti tossiċi ta' 5-FU ma tistgħax tiġi eskluża.

Pazjenti b'defiċjenza maghrufa ta' DPD m'għandhomx jiġu kkurati b'capecitabine (ara sezzjoni 4.3). F'pazjenti b'defiċjenza mhux maghrufa ta' DPD ikkurat b'capecitabine, jista' jkun hemm tossiċitajiet ta' periklu għall-ħajja li jidru b'ħala doża eċċessiva akuta (ara sezzjoni 4.9). F'każ ta' tossiċità akuta ta' grad 2-4, il-kura għandha titwaqqaf immedjatament sakemm it-tossiċità osservata tgħaddi. Twaqqif permanenti għandu jiġi kkunsidrat ibbażat fuq valutazzjoni klinika tal-bidu, tul u severità tattossiċitajiet osservati.

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. Kura ta' disturbi fl-għajnejn għandha tinbeda kif klinikament xieraq.

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

Sustanzi mhux attivi. Peress li dan il-prodott medicinali fih lactose anidru b'ħala eċċipjent, pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra

Sottostrati taċ-ċitokromu P-450 2C9: Minbarra b'warfarin, ma saru l-ebda studji formali ta' interazzjoni bejn medicina u ohra bejn capecitabine u sottostrati ohra ta' CYP2C9. Għandu jkun hemm attenzjoni meta capecitabine jingħata flimkien ma' sottostrati ta' 2C9 (eż., phenytoin). Ara wkoll interazzjoni ma' sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demem derivati minn coumarin taħt, u sezzjoni 4.4.

Sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmer derivati minn coumarin: bdil fil-parametri tal-koagulazzjoni u/jew fil-fsada ġew irrapporati f'pazjenti li kienu qed jieħdu capecitabine waqt kura b'sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmer derivati minn coumarin, bħal warfarin u phenprocoumon. Dawn ir-reazzjonijiet seħħew f'temp ta' diversi ġranet u sa diversi xhur wara l-bidu tat-terapija b'capecitabine u, fi ftit każijiet, fi żmien xahar wara li capecitabine twaqqaf. Fi studju kliniku farmakokinetiku dwar l-interazzjonijiet, wara doża waħda ta' 20 mg ta' warfarin, il-kura b'capecitabine żiedet l-AUC ta' S-warfarin b'57% b'żjieda ta' 91% fil-valur ta' l-INR. Billi l-metaboliżmu ta' R-warfarin ma kienx affettwat, dawn ir-riżultati jindikaw li capecitabine jnaqqas lattività ta' isoenżima 2C9, iżda m'għandu l-ebda effect fuq l-isoenżimi 1A2 u 3A4. Pazjenti li qed jieħdu sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmer derivati minn coumarin flimkien ma' capecitabine, għandhom jiġu osservati regolarment għal tibdil fil-parametri tal-koagulazzjoni tagħhom (PT jew INR) u d-doża tas-sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmer għandha tiġi aġġustata kif suppost.

Phenytoin: żjieda fil-konċentrazzjonijiet ta' phenytoin fil-plażma li tirriżulta f'sintomi ta' intossikazzjoni ta' phenytoin f'każijiet individwali, ġew irrapporati 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' tahlita b'capecitabine u folinic acid indika li folinic acid m'għandu l-ebda effect maġġuri fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu. Madankollu, folinic acid għandu effect fuq il-farmakodinamika ta' capecitabine u t-tossiċità tiegħu tista' tiġi msahha minn folinic acid: id-doża massima tollerata (MTD) ta' capecitabine waħdu bl-użu ta' kors intermittenti huwa ta' 3000 mg/m² kuljum filwaqt li l-MTD hija biss ta' 2000 mg/m² kuljum meta capecitabine jittiehed flimkien ma' folinic acid (30 mg meħud mill-ħalq darbtejn kuljum). It-tossiċità msahha 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 minhabba x-xebh bejn folinic acid u folic acid.

Sorivudine u analogi: ġiet deskritta interazzjoni ta' sinifikanza klinika bejn sorivudine u 5-FU, li rriżultat mill-impedizzjoni ta' dihydropyrimidine dehydrogenase minn sorivudine. Din l-interazzjoni, li twassal għal żjieda fit-tossiċità ta' fluoropyrimidine, hija potenzjalment fatali. Għalhekk, capecitabine ma jistax jingħata flimkien ma' sorivudine jew ma' l-analogi relatati kimikament miegħu, bħal brivudine (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm ta' l-inqas perijodu ta' stennija ta' 4 ġimgħat bejn it-tmiem tal-kura b'sorivudine jew bl-analogi relatati b'mod kimiku miegħu bħal brivudine u l-bidu tat-terapija ta' capecitabine.

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

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

Interferon alfa: l-MTD ta' capecitabine kienet ta' 2000 mg/m² kuljum meta meħud flimkien ma' interferon alfa-2a (3 MIU/m² kuljum) imqabbla ma' 3000 mg/m² kuljum meta capecitabine jintuża waħdu.

Radjuterapija: l-MTD ta' capecitabine waħdu bl-użu ta' kors intermittenti hija ta' 3000 mg/m² kuljum, filwaqt, meta kkombinat ma' radjuterapija għall-kanċer fir-rektum, l-MTD ta' capecitabine hija 2000 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 deħru meta capecitabine ingħata f'tahlita ma' oxaliplatin jew f'tahlita ma' oxaliplatin u bevacizumab.

Bevacizumab: ma kien hemm l-ebda effett ta' sinifikanza klinika ta' bevacizumab fuq il-parametri farmakokinetiċi ta' capecitabine jew tal-metaboliti tiegħu fil-preżenza ta' oxaliplatin.

Interazzjoni ma' l-ikel

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

4.6 Fertilità, tqala u Treddigh

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

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li johorġu tqal waqt li qed jirċievu kura b'capecitabine. Jekk il-pazjenta tohrōg tqila waqt li tkun qed tiehu capecitabine, għandu jiġi spjegat ir-riskju possibbli għall-fetu. Waqt il-kura għandu jintuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

Tqala

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

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk capecitabine johorġx fil-halib tas-sider uman. Fi grieden li kienu qed jreddghu, ammonti konsiderevoli ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu nstabu fil-halib. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt l-kura b'capecitabine.

Fertilità

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

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil globali ta' sigurtà ta' capecitabine huwa bbażat fuq tagħrif minn aktar minn 3000 pazjent ikkurati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine f'taħlita ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'indikazzjonijiet multipli. Il-profil ta' sigurtà ta' monoterapija ta' capecitabine għall-popolazzjonijiet ta' kanċer metastatiku tas-sider, kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum u ta' kura awżiljarja f'kanċer tal-kolon huma komparabbli. Ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji ta' l-istudji maġġuri, inkluż id-disinji ta' l-istudju u r-riżultati maġġuri ta' l-effikaċja.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) relatati mal-kura rrapportati b'mod frekwenti u/jew ta' rilevanza klinika kienu disturbi gastro-intestinali (speċjalment dijarea, tqalligh, rimettar, uġiġh addominali, stomatite), s-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (eritrodisasteżija palmari-plantari), għeja, astenja, anoreksja, kardjotossicità, disfunzjoni renali miżjuda f'dawk b'funzjoni renali compromessa minn qabel, u trombozi/emboliżmu.

Sommarju f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

Monoterapija b'capecitabine

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

Tabella 4 Sommarju ta' l-ADRs relatati rrapportati f' pazjenti kkurati b' monoterapija ta' capecitabine

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Infezzjoni virali ta' l-Herpes, Nasofaringite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel	Sepsis, Infezzjoni fl-apparat ta' l-awrina, Cellulite, Tonsillite, Faringite, Kandidajasi orali, Influenza, Gastroenterite, Infezzjoni mill-moffa, Infezzjoni, Axxess f' sinna	
<i>Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)</i>	-	-	Lipoma	
<i>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</i>	-	Newtropsenja, Anemija	Newtropsenja bid-deni, Panċitopenija, Granuloċitopenija, Tromboċitopenija, Lewkopenija, Anemija emolitika, Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) miżjud/Hin ta' Prothrombin imtawwal	
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	-	Sensittività eċċessiva	
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Anoreksja	Deidratazzjoni, Tnaqqis fil-piż	Dijabete, Ipokalmija, Disturbi fl-aptit, Nutrizzjoni hażina, Ipertrigliceridemija	

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari Hafna <i>(Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</i>
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	-	Nuqqas ta' rqaq, Depressjoni	Stat ta' konfużjoni, Attakk ta' paniku, Burdata depressa, Tnaqqis fil-libido	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	-	Ugħigh ta' ras, Letargija, Sturdament, Parasteżija, Disġewsja	Afasja, Nuqqas tal-memorja, Ataxja, Sinkope, Disturbi fil-bilanċ, Disturbi fis-sensi, Newropatija periferali	Lewkoencefalopatija tossika (rari hafna)
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>	-	Żjieda fid-dmugh, Konguntivite, Irritazzjoni fl-għajnejn	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, Diplopja	Stenozi tal-kanal tad-dmugh (rari), Disturbi fil-kornea (rari), Keratite (rari), Keratite ttikkjata (rari)
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	-	Vertigo, Ugħigh fil-widnejn	
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	-	Angina instabbli, Angina 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), Vazospazmu (rari)
<i>Disturbi vaskulari</i>	-	Tromboflebite	Trombozi fil-vini l-kbar, Ipertensjoni, Petekje, Fwawar, Kesha fil-periferi	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	-	Qtugħ ta' nifs, Epistassi, Soghla, Rinorreja	Embolizmu pulmonari, Pnewmotorax, Emoptisi, Azzma, Qtugħ ta' nifs ma' l-eżerċizzju	
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Dijarea, Rimettar, Tqalligh, Stomatite, Ugħigh addominali	Fsada gastro-intestinali, Stitikezza, Ugħigh fil-parti ta' fuq ta' l-addome, Dispepsja, Gass, Halq xott	Sadd intestinali, Axxite, Enterite, Gastrite, Disfaġija, Ugħigh fil-parti t'isfel ta' l-addome, Osofaġite, Skumdità addominali, Marda ta' rifluss gastro-osofaġali, Kolite, Demm fl-ippurgar	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Iperbilirubinemija, Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Suffeġra	Insuffiċjenza tal-fwied (rari), Epatite kolestatika (rari)

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari Hafna <i>(Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</i>
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Sindrome ta' eritrodisasteżij a palmari-plantari	Raxx, Alopeċja, Eritema, Ġilda xotta, Hakk, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda, Raxx makulari, Tqaxxir tal-ġilda, Dermatite, Disturbi fil-pigmentazzjoni, Disturbi fid-dwiefer	Nuffata, Ulċeri fil-ġilda, Raxx, Uritkarja, Reazzjoni ta' fotosensittività, Eritema ta' l-idejn, Nefha fil-wiċċ, Purpura, Sindrome ta' tifikira tar-radjażzjoni	<i>Lupus erythematosus</i> tal-ġilda (rari), Reazzjonijiet severi fil-ġilda bħas-Sindrome ta' Stevens-Johnson u Nekrolisi tossika tal-Epidermide (rari hafna) (ara sezzjoni 4.4.)
<i>Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue</i>	-	Ugħigh fl-estremittajiet, Ugħigh fid-dahar, Artralġja	Nefha fil-ġogi, Ugħigh fl-ghadam, Ugħigh fil-wiċċ, Eghbusija muskolu-skelettrali, Dghjufija muskolari	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	-	-	Idronefrozi, Inkontinenza ta' l-awrina, Ematurja, Nokturja, Żjieda tal-kreatinina fid-demm	
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	-	-	Emorraġija fil-vaġina	
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Gheja, Astenja	Deni, Edima periferali, Thossok ma tiflahx, Ugħigh fis-sider	Edima, Tertir, Marda bħal l-influwenza, Rogħda, Żjieda tat-temperatura tal-ġisem	

Capecitabine f'terapija ta' taħlita

Tabella 5 telenka l-ADRs assoċjati ma' l-użu ta' capecitabine f'taħlita ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli ibbażati fuq tagħrif dwar is-sigurtà minn akar minn 3000 pazjent. L-ADRs huma miżjuda mal-grupp ta' frekwenza xieraq (Komuni hafna jew Komuni) skont l-oġġla inċidenza osservata f'xi wiehed mill-provi kliniċi maġġuri u huma miżjuda biss meta huma kienu osservati **minbarra** dawk li dehru b'monoterapija ta' capecitabine jew li dehru **fi grupp ta' frekwenza aktar għolja** meta mqabbel ma' monoterapija ta' capecitabine (ara tabella 4). ADRs mhux komuni rrapportati għal capecitabine f'terapija kombinata huma konsistenti ma' l-ADRs irrapportati għall-monoterapija b'capecitabine jew irrapportati għall-monoterapija bil-prodott mediċinali kkombinat (fil-letteratura u/jew sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott rispettiv).

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

Tabella 5 Sommarju ta' l-ADRs relatati rrapportati f'pazjenti kkurati b'capecitabine f'kura ta' tahlita li kienu osservati **minbarra** dawk li dehru b'monoterapija ta' capecitabine jew li dehru **fi grupp ta' frekwenza aktar gholja** meta mqabbel ma' monoterapija ta' capecitabine

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna	Komuni	
	<i>Kull grad</i>	<i>Kull grad</i>	
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Herpes zoster, Infezzjoni fl-apparat ta' l-awrina, Kandidajasi orali, Infezzjoni fl-apparat repiratorju ta' fuq, Rinite, Influenza, ⁺ Infezzjoni, Herpes orali	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	⁺ Newtropenija, ⁺ Lewkopenija, ⁺ Anemija, ⁺ Deni newtropeniku, Tromboċitopenija	Depressjoni tal-mudullun, ⁺ Newtropenija bid-deni	
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	Sensittività eċċessiva	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Tnaqqis fl-aptit	Ipokalmija, Iponatrimja, Ipomagnesimja, Ipokalcimja, Iperglicemija	
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	-	Disturbi fl-irqad, Ansjetà	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Parastezija, Disastezija, Newropatija periferali, Newropatija sensorjali periferali, Disgewżja, Uġigh ta' ras	Newrotossicità, Tregħid, Nevralġija, Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, Ipoestesija	
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	Żjieda fid-dmugh	Disturbi fil-vista, Ġhajn tinħass xotta, Uġigh fl-ġhajn, Indeboliment fil-vista, Vista mċajpra	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	Tinnitus, Ipoakusis	
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	Fibrillazzjoni atrijali, Iskemija/infart kardijaku	
<i>Disturbi vaskulari</i>	Edima fit-riġlejn, Pressjoni għolja, ⁺ Emboliżmu u trombożi	Fwawar, Pressjoni baxxa, Kriżi ipertensiva, Fwawar, Infjammazzjoni fil-vini	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Uġigh fil-grizmejn, Disastezija tal-faringi	Sulluzzu, Uġigh faringolarinġali, Disfonija	
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Stitikezza, Dispepsja	Emorraġija fl-apparat gastro-intestinali ta' fuq, Ulċerazzjoni fil-halq, Gastrite, Distensjoni addominali, marda tar-rifluss gastro-osofagali, Uġigh fil-halq, Disfaġija, Emorraġija mir-rektum, Uġigh fil-parti t'isfel ta' l-addome, Disestesija orali, parestesija orali, Ipoestesija, Skomdu addominali	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Funzjoni epatika mhux normali	
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Alopeċja, Disturb fid-dwiefer	Iperidrosi, Raxx b'eritema, Urtikarja, Tgħereq hafna matul il-lejl	
<i>Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue</i>	Mijalgja, Artralġja, Uġigh fl-estrematajiet	Uġigh fix-xedaq, Spażmi fil-muskoli, Trismus, Indeboliment muskolari	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	-	Ematurja, Proteina fl-awrina, Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna	Komuni	
	<i>Kull grad</i>	<i>Kull grad</i>	
		mill-kliewi, Disurja	sekondarja għal deidratazzjoni (rari)
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Deni, Debbulizza, ⁺ Letargija, Intolleranza għat-temperatura	Infjammazzjoni fil-mukoża, Uġiġħ fid-dirgħajn jew/u fir-riġlejn, Uġiġħ, Rogħda ta' bard, Uġiġħ fis-sider, Marda bħall-infulwenza, ⁺ Deni, Reazzjoni relatata ma' l-infużjoni, Reazzjoni fis-sit ta' l-injezzjoni, Uġiġħ fis-sit ta' l-infużjoni, Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni	
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>	-	Kontużjoni	

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (ara sezzjoni 4.4)

Għad-doża ta' 1250 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fi għranet 1 sa 14 kull 3 ġimghat, 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, kura ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum, u kura tal-kanċer tas-sider) u kienet osservata frekwenza ta' 63% fil-grupp ta' capecitabine/docetaxel għall-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider. Għad-doża ta' 1000 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fi għranet 1 sa 14 kull 3 ġimghat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 22% sa 30% f'terapija kombinata ta' capecitabine.

Meta-analizi ta' 14-il prova klinika b'taġhrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapiji differenti f'indikazzjonijiet multipli (kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, ta' l-istonku u tas-sider) wriet li HFS (kull grad) seħhet f'2066 (43%) pazjent wara hien medjan ta' 239 [95% CI 201, 288] ġurnata wara l-bidu tal-kura b'capecitabine. Fl-istudji kollha kombinati, l-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS: żjieda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, tnaqqis fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*kg), żjieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimghat, żjieda fit-tul ta' kura taht studju (ġimghat), żjieda fl-età (b'żjiediet ta' 10 snin), sess femminili, u ECOG 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-analizi ta' 14-il prova klinika b'taġhrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, l-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' dijarea: żjieda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, żjieda fit-tul ta' kura taht studju (ġimghat), żjieda fl-età (b'żjiediet ta' 10 snin), u sess femminili. Il-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' tnaqqis fir-riskju ta' żvilupp ta' dijarea: żjieda fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*) u żjieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimghat.

Kardjotossicità (ara sezzjoni 4.4)

Barra mill-ADR deskritti f'tabelli 4 u 5, ibbażat fuq analizi globali minn taġhrif dwar is-sigurtà klinika minn 7 provi kliniċi li kienu jinkludu 949 pazjent (2 provi kliniċi ta' fażi III u 5 ta' fażi II

f'kanċer metastatiku tal-kolorektum u kanċer metastatiku tas-sider), l-ADRs li ġejjin, b'incidenza ta' inqas minn 0.1%, kienu assoċjati ma' l-użu ta' capecitabine bħala monoterapija: kardjomijopatiya, insuffiċjenza kardijaka, mewt f'daqqa, u ekstrasistoli ventrikulari.

Enċefalopatiya

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjan (ara sezzjoni 4.2)

Analiżi ta' tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti b'età ta' ≥ 60 sena kkurati b' monoterapija ta' capecitabine u analiżi ta' pazjenti kkurati b' terapija mħalta ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel uriet żjieda fl-incidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 u 4 u ta' reazzjonijiet avversi serji relatati mal-kura meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' < 60 sena. Barra dan, pazjenti b'età ta' ≥ 60 sena kkurati b' capecitabine flimkien ma' docetaxel kellhom irtirar aktar kmieni mill-kura minhabba reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' < 60 sena.

Ir-riżultati ta' meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b' tagħrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b' capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, żjieda fl-età (b'żjiediet ta' 10 snin) kienet assoċjata b' mod statistikament sinifikanti ma' żjieda 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 4700 pazjent kkurati b' capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, sess femminili kien assoċjata b' mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS u dijarea u ma' riskju mnaqqas ta' żvilupp ta' newtropenija.

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V*](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, anti-metaboliti, analogi ta' pyrimidine, Kodiċi ATC: L01BC06

Capecitabine huwa fluoropyrimidine carbamate mhux ċitotossiku, li jiffunzjona bħala prekursor mogħti mill-halq tal-parti tal-molekola ċitotossika 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabine huwa attivat permezz ta' diversi passi enzimatiċi (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 jittiehed flimkien ma' docetaxel, li jista' jkun relatat maż-żjieda ta' thymidine phosphorylase minn docetaxel.

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

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

Monoterapija b'capecitabine f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika ta' fażi III multicentre, randomised u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer fil-kolon ta' stadju III (Dukes' C) jissapportja l-użu ta' capecitabine għall-kura awżiljarja ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (Studju XACT; M66001). F'din il-prova, 1987 pazjent kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perijodu ta' waqfien ta' ġimgha u mogħti bħala ċikli ta' 3 ġimghat għal 24 ġimgha) jew 5-FU u leucovorin (program ta' Mayo Clinic: 20 mg/m² leucovorin IV segwit minn 425 mg/m² 5-FU IV bolus, mill-ewwel sal-hames jum, kull 28 jum għal 24 ġimgha). Capecitabine kien mill-inqas ekwivalenti għal 5-FU/LV IV fis-sopravivenza bla marda fil-protokoll għal kull popolazzjoni (hazard ratio 0.92; 95% CI 0.80-1.06). Fil-popolazzjonijiet randomised kollha, testijiet għad-differenza ta' capecitabine vs 5-FU/LV fis-sopravivenza bla marda u fis-sopravivenza globali wrew hazard ratios ta' 0.88 (95% CI 0.77 - 1.01; p = 0.068) u 0.86 (95% CI 0.74 - 1.01; p = 0.060), rispettivament. Il-medjan tal-vista ta' wara fil-hin ta' l-analizi kien 6.9 snin. F'analizi 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' analizi statistika għall-inkluzjoni fil-mudell: età, hin mill-kirurġija sar-randomisation, sess, livelli ta' CEA fil-linja bażi, glandoli limfatiċi fil-linja bażi, u pajjiż. Fil-popolazzjoni randomised kompletament, capecitabine ntweri li huwa superjuri għal 5-FU/LV għal sopravivenza mingħajr il-marda (hazard ratio 0.849; 95% CI 0.739 - 0.976; p = 0.0212), kif ukoll għal sopravivenza totali (hazard ratio 0.828; 95% CI 0.705 - 0.971; p = 0.0203).

Terapija ta' tahlita f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika multicentre, randomised u kkontrollata ta' fażi 3 f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III (Dukes' C) jsostni l-użu ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin (XELOX) għall-kura awżiljarja ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (studju NO16968). F'din il-prova, 944 pazjent kienu randomised għal ċikli ta' 3 ġimghat għal 24 ġimgha b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn segwit b'perijodu ta' mistrieħ ta' ġimgha) flimkien ma' oxaliplatin (130 mg/m² infużjoni fil-vini fuq medda ta' saġhtejn fl-ewwel ġurnata kull 3 ġimghat); 942 pazjent kienu randomised għall-bolus 5-FU u leucovorin. Fl-analizi primarja għal DFS fil-popolazzjoni ITT, XELOX intweri li huwa superjuri b'mod sinifikanti għal 5-FU/LV (HR=0.80, 95% CI=[0.69; 0.93]; p=0.0045). Ir-rata ta' DFS ta' 3 snin kienet 71% għal XELOX kontra 67% għal 5-FU/LV. L-analizi għall-mira sekondarja ta' RFS issostni dawn ir-riżultati b'HR ta' 0.78 (95% CI=[0.67; 0.92]; p=0.0024) għal XELOX kontra 5-FU/LV. XELOX wera tendenza lejn OS superjuri b'HR ta' 0.87

(95% CI=[0.72; 1.05]; p=0.1486) li tirrizulta 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 ta' l-effikazzja huwa bbażat fuq medjan ta' żmien ta' osservazzjoni ta' 59 xahar għal OS u 57 xahar għal DFS. Fil-popolazzjoni ITT, ir-rata ta' rtirar minhabba avvenimenti avversi kienet oghla 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, multicentre u randomised (SO14695; SO14796), jissapportjaw l-użu ta' capecitabine għall-kura primarja ta' kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum. F'dawn il-provi, 603 pazjenti kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perjodu ta' ġimgha ta' waqfien tal-kura u mogħtija bħala ċikli ta' 3 ġimghat). 604 pazjenti ġew randomised għall-kura b'5-FU u leucovorin (kors ta' Mayo: 20 mg/m² leucovorin IV segwit minn 425 mg/m² 5-FU IV bolus, mill-ewwel sal-hames jum, kull 28 jum). Ir-rati oġġettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni randomised kollha (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 25.7% (capecitabine) vs. 16.7% (kors ta' Mayo); p < 0.0002. Iż-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 140 jum (capecitabine) vs. 144 jum (kors ta' Mayo). Is-sopravivenza medja kienet ta' 392 jum (capecitabine) vs. 391 jum (kors ta' Mayo). Bħalissa, l-ebda informazzjoni komparattiva ma hi disponibbli dwar monoterapija b'capecitabine f'kanċer tal-kolon u tar-rektum f'paragun ma' l-ewwel għazla ta' kura ta' mediċini li jittiehdu flimkien.

Terapija ta' tahlita għall-kura preferita ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Tagħrif minn studju kliniku multicentre, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16966) isostni l-użu ta' capecitabine f'tahlita ma' oxaliplatin jew f'tahlita ma' oxaliplatin u bevacizumab għall-kura preferita 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' kura differenti, inkluż XELOX jew FOLFOX-4, u l-parti ta' 2x2 fatturi ta' wara fejn 1401 pazjent kienu randomised għal erba' gruppi ta' kura differenti, inkluż XELOX flimkien ma' placebo, FOLFOX-4 flimkien ma' placebo, XELOX flimkien ma' bevacizumab, u FOLFOX-4 flimkien ma' bevacizumab. Ara tabella 6, għall-korsijiet ta' kura.

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

	Kura	Doża tal-Bidu	Skeda
FOLFOX-4 jew FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² IV 2 hr	Oxaliplatin fl-Ewwel Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Leucovorin	200 mg/m ² IV 2 hr	Leucovorin fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² IV bolus, segwit minn 600 mg/m ² IV 22 hr	Bolus/injezzjoni IV ta' 5-fluorouracil, kull wiehied fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Placebo jew Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimagħtejn
XELOX jew XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin Capecitabine	130 mg/m ² IV 2 hr 1000 mg/m ² mill-halq darbtejn kuljum	Oxaliplatin Ġurnata, kull 3 ġimghat Capecitabine mill-halq darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn (segwit minn ġimgha wahda mingħajr kura)
	Placebo jew Bevacizumab	7.5 mg/kg IV 30-90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel XELOX, kull 3 ġimghat
5-Fluorouracil: Injezzjoni bolus IV immedjatament wara leucovorin			

F'paragun globali ntweraw li l-gruppi li fihom XELOX ma kienux inferjuri meta mqabbla ma' gruppi li fihom FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni ta' pazjenti eligibbli u tal-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati (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' kura, XELOX u bevacizumab kien simili meta mqabbel ma'

FOLFOX-4 u bevacizumab f'termini ta' sopravivenza minghajr progressjoni (hazard ratio 1.01; 97.5% CI 0.84 - 1.22). Il-medjan tal-vista ta' wara fil-hin tal-analizi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tigi kkurata kien ta' sena punt hamsa; taghrif minn analizi wara sena ohra ta' visti ta' wara huwa nkluz ukoll f'tabella 7. Madankollu, l-analizi tal-PFS wara l-kura ma kkonfermax ir-rizultati ta' l-analizi generali tal-PFS u tal-OS: il-hazard ratio ta' XELOX kontra FOLFOX-4 kien ta' 1.24 b'97.5% CI 1.07 - 1.44. Ghalkemm analizi tas-sensittività juri li differenza fl-iskeda tal-kors u fil-hinijiet ta' l-istima tat-tumur ikollhom impatt fuq l-analizi tal-PFS wara l-kura, ma nstabilitx spjegazzjoni kompleta ghal dan ir-rizultat.

Tabella 7 Rizultati importanti ta' l-effikacija għall-analizi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' studju NO16966

ANALIŻI PRIMARJA			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Popolazzjoni	Hin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (97.5% CI)
Parametru: Sopravivenza minghajr Progressjoni			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
Parametru: Sopravivenza Globali			
EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)
SENA OHRA TA' VISTI TA' WARA			
Popolazzjoni	Hin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (97.5% CI)
Parametru: Sopravivenza minghajr Progrssjoni			
EPP	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ITT	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
Parametru: Sopravivenza Globali			
EPP	600	594	1.00 (0.88; 1.13)
ITT	602	596	0.99 (0.88; 1.12)

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

Fi studju randomised u kkontrollat ta' fazi III (CAIRO), kien studjat l-effett tal-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 1000 mg/m² għal ġimagħtejn kull 3 ġimgħat flimkien ma' irinotecan għall-kura primarja ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. 820 pazjent kienu randomised biex jirċievu kura sekwenzjali (n=410) jew kura kkombinata (n=410). Kura sekwenzjali ikkonsistiet minn capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) bhala kura primarja, irinotecan (350 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bhala kura sekondarja, u tahlita ta' capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) ma' oxaliplatin (130 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bhala kura terzjarja. Kura kombinata ikkonsistiet minn capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) flimkien ma' irinotecan (250 mg/m² fl-ewwel ġurnata) (XELIRI) bhala kura primarja u capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) u oxaliplatin (130 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bhala kura sekondarja. Iċ-ċikli kollha ta' kura ingħataw f'intervalli ta' 3 ġimgħat. Fil-kura primarja il-medjan tas-sopravivenza minghajr progressjoni fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati 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 gastro-intestinali u newtrogenija waqt kura primarja b'XELIRI (26% u 11% għall XELIRI u capecitabine bhala kura primarja rispettivament).

XELIRI gie mqabbel ma' 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) fi tliet studji randomised f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. Il-korsijiet ta' XELIRI kienu jinkludu capecitabine 1000 mg/m² darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 ta' ċiklu ta' tliet ġimgħat flimkien ma' irinotecan 250 mg/m² f'jum 1. Fl-akbar studju (BICC-C), il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu open label FOLFIRI (n=144), 5-FU bhala bolus (mIFL) (n=145) jew XELIRI (n=141) u barra dan kienu randomised biex jirċievu kura double-blind b'celecoxib jew placebo. PFS medjana kienet ta' 7.6 xhur għal FOLFIRI, 5.9 xhur għal mIFL (p=0.004 għall-paragun ma' FOLFIRI), u 5.8 xhur għal XELIRI (p=0.015). OS medjana kienet ta' 23.1 xhur għal FOLFIRI, 17.6 xhur għal mIFL (p=0.09), u 18.9 xhur għal XELIRI (p=0.27). Pazjenti kkurati b'XELIRI kellhom tossiċità gastro-intestinali 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 kura double-blind b'celecoxib jew placebo. Iż-żmien medjan ta' PFS u ta' sopravivenza globali (OS - *overall survival*) kienu iqsar għal XELIRI kontra FOLFIRI (PFS ta' 5.9 kontra 9.6 xhur u OS ta' 14.8 kontra 19.9 xhur), u barra dan kienu rrapportati rati eċċessivi ta' dijarea f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ta' XELIRI (41% XELIRI, 5.1% FOLFIRI).

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

Montagnani et al użaw ir-riżultati mit-tliet studji ta' fuq biex jipprovdu analiżi globali tal-istudji randomised li qabblu korsijiet ta' kura ta' FOLFIRI u XELIRI fil-kura 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.

Dejta 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 il-kuri. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu FOLFIRI flimkien ma' bevacizumab (Grupp-A, n= 167) jew XELIRI flimkien ma' bevacizumab (Grupp-B, n=166). Għall-Grupp B, il-kors ta' XELIRI uża capecitabine 1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata + irinotecan 250 mg/m² fl-ewwel ġurnata. Is-sopravivenza minghajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) medjana kienet ta' 10.0 u 8.9 xhur; p=0.64, is-sopravivenza globali kienet ta' 25.7 u 27.5 xhur; p=0.55 u r-rati ta' rispons kienu ta' 45.5 u 39.8%; p=0.32 għal FOLFIRI-Bev u XELIRI-Bev, rispettivament. Pazjenti kkurati b'XELIRI + bevacizumab irrappurtaw inċidenza oghla b'mod sinifikanti ta' dijarea, newtopenija bid-deni u reazzjonijiet tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn minn pazjenti kkurati b'FOLFIRI + bevacizumab b'żieda sinifikanti fid-dewmien tal-kura, tnaqqis fid-doża u twaqqif tal-kura.

Dejta minn studju ta' fażi II, b'aktar minn ċentru wiehed, randomised u kkontrollat (AIO KRK 0604) issostni l-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 800 mg/m² għal ġimagħtejn kull 3 ġimgħat flimkien ma' irinotecan u bevacizumab għall-kura primarja 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 minghajr kura ta' 7 ijiem), irinotecan (200 mg/m² bhala infużjoni ta' 30 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bhala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat); 127 pazjent kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu minghajr kura ta' 7 ijiem), oxaliplatin (130 mg/m² bhala infużjoni ta' sagħtejn f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bhala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat). Wara tul medju ta' segwitu għall-popolazzjoni tal-istudju ta' 26.2 xhur, risponsi għall-kura kienu kif jidher f'tabella 8

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

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

Terapija ta' tahlita fil-kura tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Tagħrif minn studju kliniku b'ħafna ċentri, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16967) isostni l-użu ta' capecitabine f'tahlita ma' oxaliplatin għall-kura tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. F'din il-prova, 627 pazjent b'karċinoma metastatika tal-kolorektum li rċewew kura minn qabel b'irinotecan flimkien ma' kors ta' fluoropyrimidine bħala kura primarja kienu randomised għall-kura b'XELOX jew FOLFOX-4. Għall-iskeda ta' dożaġġ ta' XELOX u FOLFOX-4 (mingħajr iż-żjieda ta' placebo jew bevacizumab), irreferi għal tabella 6. Intwera li XELOX ma kienx inferjuri għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni skont protokoll u fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati (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-hin ta' l-analiżi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati 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 ta' l-effikaċja għall-analiżi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' studju NO16967

ANALIŻI PRIMARJA			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Popolazzjoni	Hin Medjan sa l-Avveniment (Granet)		HR (95% CI)
Parametru: Sopravivenza minghajr 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	Hin Medjan sa l-Avveniment (Granet)		HR (95% CI)
Parametru: Sopravivenza minghajr Progrssjoni			
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 kkurati

Kanċer avanzat ta' l-istonku

Tagħrif minn prova klinika ta' fażi III multicentre, randomised u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer avanzat ta' l-istonku jissapportja l-użu ta' capecitabine għall-kura primarja ta' kanċer avanzat ta' l-istonku (ML 17032). F'din il-prova, 160 pazjent kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn segwit minn perjodu ta' waqfien ta' 7 tijem) u cisplatin (80 mg/m² bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn kull 3 ġimghat). Total ta' 156 pazjent kienu randomised għall-kura b'5-FU (800 mg/m² kuljum, infużjoni kontinwa fl-ewwel sal-ħames jum kull 3 ġimghat) u cisplatin (80 mg/m² bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum, kull 3 ġimghat). Capecitabine f'tahlita ma' cisplatin ma' kienx inferjuri għal 5-FU f'tahlita ma' cisplatin f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni f'analiżi skont il-protokoll (hazard ratio 0.81; 95% CI 0.63 - 1.04). Il-medjan tas-sopravivenza mingħajr progressjoni kien ta' 5.6 xhur (capecitabine + cisplatin) versus 5.0 xhur (5-FU + cisplatin). Il-hazard ratio għat-tul tas-sopravivenza (sopravivenza totali) kien simili għall-hazard ratio tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (hazard ratio 0.85; 95% CI 0.64 - 1.13). Il-medjan tat-tul tas-sopravivenza kien ta' 10.5 xhur (capecitabine + cisplatin) versus 9.3 xhur (5-FU + cisplatin).

Tagħrif minn studju ta' fażi III randomised u multicentre li qabbel capecitabine ma' 5-FU u oxaliplatin ma' cisplatin f'pazjenti b'kanċer avanzat ta' l-istonku jissapportja l-użu ta' capecitabine bħala kura primarja ta' kanċer avanzat ta' l-istonku (REAL-2). F'dan l-istudju, 1002 pazjent kienu randomised f'disinn fattorjali ta' 2x2 għal wiehed minn dawn l-erba' gruppi li ġejjin:

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

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

Capecitabine intuża wkoll f'tahlita ma' oxaliplatin għall-kura ta' kanċer avanzat ta' l-istonku. Studji b'monoterapija ta' capecitabine jindikaw li capecitabine għandu attività f'kanċer avanzat ta' l-istonku.

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

Meta-analiżi ta' sitt provi kliniċi (studji SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) isostnu is-sostituzzjoni ta' 5-FU minn capecitabine f'kura waħedha u ta' tahlita f'kanċer gastro-intestinali. L-analiżi globali tinkludi 3097 pazjent ikkurati b'korsijiet li fihom capecitabine u 3074 pazjent ikkurati b'korsijiet li fihom 5-FU. Iz-żmien Medjan ta' sopravivenza globali kien 703 ijiem (95% CI: 671; 745) f'pazjenti kkurati b'korsijiet li fihom capecitabine u 683 jum (95% CI: 646; 715) f'pazjenti kkurati 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 mhumx inferjuri għall-korsijiet li fihom 5-FU.

Kanċer tas-sider

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

Tagħrif minn prova klinika waħda kkontrollata, multicentre u randomised ta' fażi III, tissapportja l-uża ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat lokalmment jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika, li tinkludi anthracycline. F'din il-prova, 255 pazjent ġew randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimgħtejn segwit minn perijodu ta' ġimgħa ta' waqfien tal-kura, u docetaxel 75 mg/m² bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). 256 pazjent kienu randomised għall-kura b'docetaxel waħdu (100 mg/m² bhala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet oghla fil-grupp ta' kura kombinata b'capecitabine u docetaxel (p=0.0126). Is-sopravivenza medja kienet ta' 442 jum (capecitabine + docetaxel) vs. 352 jum (docetaxel waħdu). Ir-rati ogġettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni li ġiet randomised (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 41.6% (capecitabine + docetaxel) vs. 29.7% (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iz-żmien għall-progressjoni tal-marda kien superjuri fil-grupp ta' kura kombinata b'capecitabine u docetaxel (p<0.0001). Iz-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 għall-kura ta' pazjenti wara l-falliment ta' taxanes u kors ta' kemjoterapija li fiha anthracycline jew għal dawk il-pazjenti li għalihom kura b'anthracycline mhix indikata. F'dawn il-provi, total ta' 236 pazjent kienu kkurati b'capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimgħtejn segwiti minn perijodu ta' waqfien tal-kura ta' ġimgħa). Ir-rati ogġettivi tar-respons totali (valutazzjoni

investigattiva) kienu ta' 20% (l-ewwel prova) u ta' 25% (it-tieni prova). Iż-żmien medjan għall-progressjoni kien ta' 93 u 98 jum. Is-sopravivenza medjana kienet ta' 384 u 373 jum.

Indikazzjonijiet kollha

Meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapiji differenti f'indikazzjonijiet multipli (kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, ta' l-istonku u tas-sider) wriet li pazjenti fuq capecitabine li żviluppaw is-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (HFS) kellhom sopravivenza totali itwal meta mqabbel ma' pazjenti li ma żviluppawx HFS: sopravivenza totali medjana 1100 ġurnata (95% CI 1007; 1200) vs 691 ġurnata (95% CI 638; 754) b'proporzjon ta' periklu ta' 0.61 (95% CI 0.56; 0.66).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-risultati tal-istudji b' il-prodott mediċinali ta' referenza li fih 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' 502-3514 mg/m²/kuljum. Il-parametri ta' capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) u 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) mkejja fl-ewwel u fl-14-il jum kienu jixxiebhu. L-AUC ta' 5-FU kienet 30%-35% oghla fl-14-il jum. Tnaqqis fid-doża ta' capecitabine tnaqqas l-espożizzjoni sistematika għal 5-FU aktar minn proporzjonali mad-doża, minhabba farmakokinetika mhux linejari għall-metabolit attiv.

Assorbiment

Wara l-ġhoti orali, capecitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv, segwit minn bidla estensiva għall-metaboliti, 5'-DFCR u 5'-DFUR. L-ġhoti ma' l-ikel tnaqqas ir-rata ta' l-assorbiment ta' capecitabine iżda jirriżulta biss f'effett minuri fuq l-AUC ta' 5'-DFUR, u fuq l-AUC tal-metabolit sussegwenti 5-FU. B'doża ta' 1250 mg/m² fl-14-il jum bl-ġhoti wara t-tehid ta' l-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-hin għall-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T_{max} f'sieġhat) kienu ta' 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 u 3.34. Il-valuri ta' AUC_{0-∞} f'µg•h/ml kienu ta' 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 u 36.3.

Distribuzzjoni

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

Bijotransformazzjoni

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 ssehh aktar attivazzjoni katalitika ta' 5'-DFUR minn thymidine phosphorylase (ThyPase). L-enzimi involuti fl-attivazzjoni katalitika jinstabu f'tessuti tat-tumur iżda wkoll f'tessuti normali, għalkemm is-soltu f'livelli aktar baxxi. Il-biotransformazzjoni enzimatika sekwenzjali ta' capecitabine għal 5-FU twassal għal konċentrazzjonijiet oghla f'tessuti tat-tumur. Fil-każ ta' tumuri tal-kolon u tar-rektum, il-biċċa l-kbira tal-produzzjoni ta' 5-FU tidher li hija lokalizzata f'ċelluli stromali tat-tumur. Wara l-ġhoti ta' capecitabine mill-halq 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 plazma kienet ta' 21.4 (li kienet tvarja minn 3.9 għal 59.9, n=8) filwaqt li l-proporzjon f'tessuti f'saħħithom għal plazma kienet ta' 8.9 (li kienet tvarja minn 3.0 għal 25.8, n=8). L-attività ta' thymidine phosphorylase kienet imkejla u nstabt li kienet 4 darbiet iżjed f'tumur primarju tal-kolon u tar-rektum milli f'tessut normali fil-qrib. Skond studji immuno-istokimikali, jidher li l-biċċa l-kbira ta' thymidine phosphorylase jinstab f'ċelluli stromali tat-tumur.

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

Eliminazzjoni

Il-half-life ta' l-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-gisem l-aktar fl-awrina; 95.5% tad-doża ta' capecitabine mogħtija huwa rkuprat fl-awrina. It-tneħħija fil-ħmiegħ hija minima (2.6%). Il-metabolit maġġuri mneħħi mill-gisem fl-awrina huwa FBAL, li jirrappreżenta 57% tad-doża mogħtija. Madwar 3% tad-doża mogħtija titneħħa mill-gisem fl-awrina bħala capecitabine mhix mibdula.

Terapija kombinata

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

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Analizi farmakokinetika fuq il-popolazzjoni kienet magħmula wara l-kura b'capecitabine f'505 pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum li ngħataw doża ta' 1250 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, ASAT u ALAT ma kellhom l-ebda effett statistikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR, 5-FU u FBAL.

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

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

Anzjani: Ibbażat fuq analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, li kienet tinkludi pazjenti b'firxa wiesha 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 ma' l-età (20% żjieda fl-età tirrizzulta f'żjieda ta' 15% fl-AUC ta' FBAL). Din iż-żjieda aktarx li hija minhabba tibdil fil-funzjoni renali.

Fatturi etniċi: Wara l-ghoti mill-ħalq ta' 825 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum għal 14-il jum, pazjenti Ġappunizi (n=18) kellhom C_{max} għal capecitabine madwar 36% inqas u AUC 24% inqas minn pazjenti Kawkasi (n=22). Pazjenti Ġappunizi 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 sehew fl-espożizzjoni għal metaboliti ohra (5'-DFCR, 5'-DFUR, u 5-FU).

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

Fi studji dwar it-tossicità ta' dozi ripetuti, l-ghoti kuljum ta' capecitabine mill-ħalq lil xadini cynomolgus u grieden, iproduċew effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinale, limfatika u

emopoetika, tipika għal fluoropyrimidines. Dawn it-tossiċitajiet kienu riversibbli. Tossiċità tal-ġilda, karatterizzata minn tibdil deġenerattiv/rigressiv, kienet osservata b'capecitabine. Capecitabine kien nieqes minn toossiċitajiet epatiċi u tas-CNS. Tossiċità kardjovaskulari (eż. titwil ta' l-intervall tal-QT u PR) setgħet tiġi osservata f'xadini cynomolgus wara l-ġħoti fil-vini (100 mg/kg) iżda mhux wara dozi ripetuti mill-halq (1379 mg/m²/kuljum).

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

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

Capecitabine ma kienx mutaġeniku *in vitro* għall-batterji (test ta' Ames) jew għal ċelluli mammiferi (analizi ta' tibdil fil-ġeni tal-hamster 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. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

talc (E553b)

anhydrous lactose

croscarmellose sodium (E468)

hypromellose (E464)

microcrystalline cellulose (E460)

magnesium stearate (E572)

Il-kisja tal-pillola:

hypromellose (E464)

titanium dioxide (E171)

lactose monohydrate

macrogol

iron oxide isfar (E172) u iron oxide aħmar (E172).

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

Folja tal-Alu/Alu li fiha 10 pilloli miksijin b'rita. Kull kaxxa tal-kartun fiha 120 pillola miksija b'rita (12-il folja ta' 10 pilloli)

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

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

EU/1/13/831/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 Ġunju 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

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

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

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

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

Fiz-żmien tal-ġhoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, il-preżentazzjoni ta' rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà mhix meħtieġa għal dan il-prodott mediċinali. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott jekk il-prodott huwa inkluż fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETAR

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Capecitabine SUN 150 mg pilloli miksija 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

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

Żomm din il-mediċina fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/831/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Capecitabine SUN 150 mg pilloli miksija b'rita

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine SUN 150 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Capecitabine SUN 500 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg capecitabine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

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

Żomm din il-mediċina fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
L-Olanda

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

EU/1/13/831/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU:

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Capecitabine SUN 500 mg pilloli miksija b'rita

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Capecitabine SUN 500 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Capecitabine SUN 150 mg pilloli miksija b'rita capecitabine

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Capecitabine SUN u għalxiex jintuża

Capecitabine SUN jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejha "sustanzi ċitostatiċi", li jwaqqaf l-izvilupp ta' ċelluli tal-kanċer. Capecitabine SUN fih capecitabine, li huwa nnifsu mhuwiex sustanza ċitostatiku. Huwa biss wara li jiġi assorbit mill-gisem li jinbidel f'sustanza attiva kontra l-kanċer (aktar f'tessut tat-tumur milli f'tessut normali).

Capecitabine SUN jintuża għall-kura ta' kanċer tal-kolon, tar-rektum, fl-istonku, jew tas-sider. Barra minn hekk, Capecitabine SUN jintuża biex jipprevjeni każijiet godda ta' kanċer tal-kolon wara t-nehhija kompleta tat-tumur permezz ta' interventi kirurġiċi.

Capecitabine SUN jista' jintuża wahdu jew flimkien ma' medicini oħra.

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

Tihux Capecitabine SUN

- jekk inti allergiku għal capecitabine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk taf li għandek allergija għal capecitabine
- jekk qabel inti kellek reazzjonijiet severi għal terapija bi fluoropyrimidines (grupp ta' medicini għall-kontra l-kanċer, bħall- fluorouracil)
- jekk inti tqila jew qed treda
- jekk għandek livelli baxxi ħafna ta' ċelloli bojod jew plejtlits fid-dem (lewkenija, newtopenija jew tromboċitopenija)
- jekk għandek problemi gravi tal-fwied jew tal-kliewi
- jekk taf li għandek defiċjenza tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) involuta fil-metaboliżmu ta' uracil u thymine, jew
- jekk qed tiġi kkurat issa jew kont ikkurat fl-aħħar 4 ġimgħat b' brivudine, sorivudineor, jew sustanzi simili bħala parti minn terapija għal herpes zoster (ġidri r-riħ jew hruq ta' Sant'Antnin).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Capecitabine SUN, jekk inti

- ghandek mard tal-fwied jew tal-kliwi
- ghandek jew kellek problemi marbuta mal-qalb (pereżempju taħbit tal-qalb irregolari jew uġiġat fil-qafas tas-sider u fid-dahar minhabba sforz fiżiku u minhabba problemi fil-mogħdija tad-demm għall-qalb)
- ghandek mard tal-moħħ (pereżempju, kanċer li nfirax għall-moħħ, jew ħsara fin-nervituri (newropatija))
- ghandek żbilanċi fil-kalċju (jidher fit-testijiet tad-demm)
- ghandek id-dijabete
- ma tistax iżżomm ikel jew ilma f'gismek minhabba tqalligh u rimettar sever
- ghandek id-dijarea
- inti, jew issir deidrat
- ghandek żbilanċi ta' iġoni fid-demm tieghek (żbilanċi fl-elettroliti, kif muriġa fit-testijiet)
- ghandek storja ta' problemi fl-għajnejn għandu mnejn ikollok bżonn aktar monitoraġġ ta' għajnejk
- ghandek reazzjoni severa tal-ġilda.

Defiċjenza ta' DPD: Defiċjenza ta' DPD hija kondizzjoni rari preżenti mit-twelid li normalment ma tkunx assoċjata ma' problemi ta' saħħa jekk ma tihux ċertu medicini. Jekk ghandek defiċjenza ta' DPD mhux magħrufa u tiehu Capecitabine SUN, jista' jkollok forom qawwiġa tal-effetti sekondarji elenkati taht sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli. Ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih jekk tinsab imħasseb dwar xi wiehed mill-effetti sekondarji jew jekk tinnota xi effetti sekondarji ohra li mhumieħ imnizzla f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

Tfal u adolexxenti

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

Medicini ohra u Capecitabine SUN

Qabel il-bidu tal-kura, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra, anki daww mingħajr riċetta. Dan huwa importanti ħafna, għax it-tehid ta' aktar minn medicina waħda fl-istess ħin jista' jsaħħah jew idgħajjef l-effett tal-medicini. Hemm bżonn li toqghod attent b' mod speċjali jekk inti qed tiehu xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- medicini għall-gotta (allopurinol)
- medicini li jraqqu d-demm (kumarin, warfarina)
- ċerti medicini antivirali (sorivudine u brivudine)
- medicini għall-aċċessjonijiet jew għar-roġħda (phenytoin)
- medicina għall-kura tal-kanċer (interferon alpha)
- radjoterapija u ċerti medicini użati għall-kura tal-kanċer (aċidu foliniku, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan)
- medicini użati biex jikkuraw defiċjenza ta' folic acid.

Capecitabine SUN ma'ikel u xorb

Ghandek tiehu Capecitabine SUN sa mhux aktar tard minn 30 minuta wara l-ikel.

Tqala u treddigh

Qabel tibda l-kura, ghandek tgħid lit-tabib tieghek jekk inti tqila, jekk taħseb li inti tqila jew jekk ghandek il-ħsieb li toħroġ tqila. Inti m'ghandekx tiehu Capecitabine SUN jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun. Iridu jittieħdu prekawzjonijiet ta' kontaċċizzjoni effettivi mill-pazjenti li jkun qegħdin jiehdu Capecitabine SUN.

Inti m'ghandekx tredda' jekk qed tiehu Capecitabine SUN.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni anhydrous lactose

Capecitabine SUN jista' jgħieghlek thossok sturdut, imqalla' jew għajjen. Huwa għalhekk possibbli li Capecitabine SUN jista' jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq karożza jew thaddem magni. M'għandekx issuq jekk thossok sturdut jew għajjen wara li tiehu din il-medicina.

Capecitabine SUN fih anhydrous lactose

Din il-medicina fiha anhydrous lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.

3. Kif għandek tiehu Capecitabine SUN

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Capecitabine għandu jingħata biss b'ricetta ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' medicini għal kontra l-kancer.

Il-pilloli ta' Capecitabine SUN għandhom jinbelghu **shah mal-ilma, fi żmien 30 minuta wara l-ikla.**

It-tabib tiegħek se jippreskrivilek doża u programm ta' kura li hu tajjeb għalik. Id-doża ta' Capecitabine SUN hija bbażata fuq l-erja superficjali tal-gisem tiegħek. Din hija kkalkulata mit-tul u l-piż tiegħek. Id-doża tas-soltu għall-adulti hija ta' 1250 mg /m² li tittiehed darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija) skont l-erja tas-superficje tal-gisem. Żewġ eżempji huma pprovduti hawn: Persuna li piż tal-gisem tagħha hija ta' 64 kg u l-għoli huwa 1.64 m għandha erja tas-superficje tal-gisem ta' 1.7 m² u għandha tiehu 4 pilloli ta' 500 mg u pillola ta' 150 mg darbtejn kuljum. Persuna li l-piż tal-gisem hija ta' 80 kg u l-għoli huwa 1.80 m għandha erja superficjali korporali ta' 2.00 m² u għandha tiehu 5 pilloli ta' 500 mg darbtejn kuljum.

Il-pilloli ta' Capecitabine SUN normalment jittiehdu għal 14-il gurnata segwiti minn perjodu ta' mistrieħ ta' 7 jiem (meta l-ebda pilloli huma meħuda). Dan il-perjodu ta' 21 gurnata huwa ciklu wiehed ta' kura.

Flimkien ma' medicini oħra d-doża tas-soltu għall-adulti tista' tkun inqas minn 1250 mg/m² ta' erja tas-superficje tal-gisem, u jista' jkollok bżonn tiehu l-pilloli fuq perjodu ta' żmien differenti (eż. kuljum, bl-ebda perjodu ta' mistrieħ).

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

It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq li inti tiehu kombinazzjoni ta' pilloli ta' 150 mg u 500 mg għal kull doża.

- Hu l-pilloli **filgħodu u filgħaxija** kif preskritt mit-tabib tiegħek.
- Hu l-pilloli fi żmien **30 minuta wara t-tmiem tal-ikel** (kolazzjon u pranzu).
- Huwa importanti li tiehu l-medicina kollha tiegħek kif preskritt mit-tabib tiegħek.

Jekk tiehu aktar Capecitabine SUN milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun qabel ma tiehu d-doża li jmiss.

Jista' jkollok l-effetti sekondarji li għejjin jekk tiehu hafna aktar capecitabine milli jmissek: thossok jew tkun imdardar, dijarea, infjammazzjoni jew ulċerazzjoni tal-imsaren jew tal-halq, uġiġh jew fsada mill-intestin jew mill-istonku, jew depressjoni tal-mudullun (tnaqqis f'ċerti tipi ta' ċelloli tad-demem). Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi sintomi minn dawn.

Jekk tinsa tiehu Capecitabine SUN

Tiehux id-doża li insejt tiehu u tiehux doża doppja d-darba li jmiss. Minflok, kompli bl-iskeda tad-dożaġġ tiegħek b'mod regolari u iċċekkja mat-tabib tiegħek.

Jekk tiegħaf tiehu Capecitabine SUN

M'hemm l-ebda effetti sekondarji kkawżati minn waqfien tal-kura b'Capecitabine SUN. Fil-każ li inti qed tuża antikoagulant ta' kumarin (li jkun fih eż. phenprocoumon), il-waqfien ta' Capecitabine SUN għandu mnejn ikun jehtieg li t-tabib tiegħek jaġġusta d-doża tal-antikoagulant tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew spizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

WAQQAQ it-tehid ta' Capecitabine SUN minnufih u ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehh xi wiehed minn dawn is-sintomi:

- **Dijarea:** jekk ikollok zieda ta' 4 episodji jew aktar ta' purgar meta mqabbel mal-ippurgar normali tiegħek ta' kuljum jew kwalunkwe dijarea matul il-lejl.
- **Rimettar:** jekk tirremetti aktar minn darba f'perjodu ta' 24 siegħa.
- **Tqalligh:** jekk tifle l-aptit tiegħek, u l-ammont ta' ikel li tiekol kuljum huwa hafna inqas minn dak tas-soltu.
- **Stomatite:** jekk ikollok uġigh, hmura, nefha jew ulċeri f'halqek u/jew fi griżmejk.
- **Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn:** jekk ikollok uġigh, nefha, hmura 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.
- **Uġigh fis-sider:** jekk ikollok uġigh lokalizzat fiċ-ċentru tas-sider, speċjalement jekk dan isehh waqt eżerċizzju.
- **Sindrome ta' Steven-Johnson:** jekk ikollok raxx juġġha ta' lewn aħmar jew jagħti fil-vjola li jinfirx u nfafet u/jew leżjonijiet oħra jibdwu jidhru fil-membrani mukużi (eż. halq u xufftejn), b'mod partikolari jekk qabel kellek sensitività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorju (eż. bronkite) u/jew deni.

Jekk tilqagħhom kmieni, dawn l-effetti sekondarji s-soltu jitjiebu fi żmien jumejn sa 3 tjiem wara l-waqfien tal-kura. Madankollu, jekk dawn l-effetti sekondarji jkomplu, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik istruzzjonijiet biex terġa' tibda l-kura b'doża aktar baxxa.

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

- uġigh addominali
- raxx, ġilda xotta jew ħakk tal-ġilda
- gheja
- telf t'aptit (anoreksja).

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

Effetti sekondarji oħra huma:

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

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm jew ċelluli homor tad-demm (osservati f'testijiet)
- deidratazzjoni, telf ta' piż
- nuqqas ta' rqad (insomnja), depressjoni
- uġigh ta' ras, hedla ta' nghan, sturdament, sensazzjoni mhux normali fil-ġilda (sensazzjoni ta'tnemnim jew tingiż), bidliet fit-togħma

- irritazzjoni fl-ghajnejn, zieda fid-dmugh, hmura fl-ghajnejn (konguntivite)
- infjammazzjoni fil-vini (tromboflebite)
- qtugh ta' nifs, fsada mill-imnieher, soghla, imnieher inixxi
- ponot tad-deni jew infezzjonijiet ohra kkawżati minn herpes
- infezzjonijiet fil-pulmun jew fis-sistema respiratorja (eż. pnemonja jew bronkite)
- fsada mill-musrana, stitikezza, uġigh fl-addome ta' fuq, indigestjoni, gass żejjed, halq xott
- raxx tal-ġilda, telf ta' xagħar (alopecja), hmura tal-ġilda, ġilda xotta, ħakk (pruritus), tibdil filkulur tal-ġilda, telf tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda, disturb fid-dwiefer
- uġigh fil-gogi, jew fir-riglejn jew dirġajn (estremitajiet), sider jew dahar
- deni, nefha fir-riglejn jew dirġajn, thossok ma tiflahx
- problemi bil-funzjoni tal-fwied (osservati fit-testijiet tad-demm) u zieda ta' bilirubin fid-demm (eliminat mill-fwied).

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

- infezzjoni fid-demm, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fil-ġilda, infezzjonijiet flimnieher u fil-gerżuma, infezzjonijiet mill-moffa (inkluz dawk tal-halq), influwenza, gastroenterite, axxess tas-sniien
- għoqiedi taht il-ġilda (lipoma)
- tnaqqis fiċ-ċelluli tad-demm inkluz plejtlits, demm debboli (osservat fit-testijiet)
- allergija
- dijabete, tnaqqis fil-potassium fid-demm, dgħjufija kkawżata minn nuqqas ta' ikel sustanzjuż, zieda ta' trigliceridi fid-demm
- stat ta' konfużjoni, attakki ta' paniku, burdata depressa, tnaqqis fil-libido
- diffikultà biex titkellem, indeboliment fil-memorja, telf ta' koordinazzjoni fil-moviment, disturb fil-bilanċ, ħass ħażin, ħsara fin-nervaturi (newropatija) u problemi bis-sensazzjoni
- vista mċajpra jew doppja
- vertigo, uġigh fil-widnejn
- taħbit tal-qalb irregolari u palpitazzjonijiet (arritmija), uġigh fis-sider u attakk ta' qalb (infart)
- emboli ta' demm fil-vini l-fondi, pressjoni għolja jew baxxa, fwawar, riglejn u dirġajn keshin (estremitajiet), ponot vjola fil-ġilda
- emboli ta' demm fil-vini tal-pulmun (emboliżmu pulmonari), kollass tal-pulmun, tisgħol iddem, azzma, qtugh ta' nifs meta tistrapazza
- ostruzzjoni fl-imsaren, ġabra ta' fluwidu fl-addome, infjammazzjoni tal-musrana ż-żgħira jew ilkbira, tal-istonku jew l-esofagu, uġigh fil-parti t'isfel tal-addome, skomdu fl-addome, hruq ta' stonku (rifluss ta' ikel mill-istonku), demm fl-ippurgar
- suffeġra (il-ġilda u l-ghajnejn jisfaru)
- ulċera jew nuffata fil-ġilda, reazzjoni tal-ġilda għad-dawl tax-xemx, il-pali tal-idejn jihmaru, nefha jew uġigh fil-wiċċ
- nefha jew ebusija tal-gogi, uġigh fl-ghadam, dgħjufija jew ebusija fil-muskoli
- ġabra ta' fluwidu fil-kliewi, zieda fil-frekwenza tal-awrina matul il-lejl, inkontinenza, demm flawrina, zieda fil-krejinina fid-demm (sinjal ta' disfunzjoni tal-kliewi)
- fsada mhux tas-soltu mill-vaġina
- nefha (edima), tkexxix ta' bard u tertir.

Xi whud minn dawn l-effetti sekondarji huma aktar komuni meta capecitabine jintuża ma' mediċini ohra għall-kura tal-kanċer. Effetti sekondarji ohra osservati f'din is-sitwazzjoni huma dawn li ġejjin:

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

- livell imnaqqas ta' sodium, magnesium jew calcium fid-demm, zieda ta' zokkor fid-demm
- uġigh fin-nervaturi
- tisfir jew żarżir fil-widnejn (tinnitus), telf tas-smigh
- infjammazzjoni tal-vini
- sulluzzu, bidla fil-vuċi
- uġigh jew sensazzjoni mibdula/mhux normali fil-halq, uġigh fix-xedaq
- għaraq, għaraq matul il-lejl
- spażmi fil-muskoli
- diffikultà biex tgħaddi l-awrina, demm jew proteina fl-awrina

- tbenġil jew reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (ikkawżati minn mediċini mogħtija permezz ta' injezzjoni fl-istess waqt).

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

- djuq jew sadd tal-kanal tad-dmugh (stenosi tal-kanal tad-dmugh)
- insuffiċjenza tal-fwied
- infjammazzjoni li twassal għal disfunzjoni jew sadd fis-sekrezzjoni tal-bili (epatite kolestatika)
- bidliet speċifiċi fl-elettrokardjogramma (titwil ta' QT)
- ċertu tipi ta' aritmija (inkluż fibrillazzjoni tal-ventrikolu, torsade de pointes, u bradikardija)
- infjammazzjoni fl-ġajnejn li tikkawża ugiġh fl-ġajnejn u possibbilment problemi fil-vista
- infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja homor bil-qoxra kkawżata minn marda fis-sistema immuni.

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

- reazzjoni severa fil-ġilda bħal raxx fil-ġilda, ulċerazzjoni u nfafet li jistgħu jinvolvu ulċeri fil-ħalq, imnieher, ġenitali, idejn, saqajn u ġajnejn (ġajnejn homor u minfuhin).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Capecitabine SUN

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 jew folja, wara EXP.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Capecitabine SUN

- Is-sustanza attiva hi capecitabine. Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' capecitabine.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: talc (E553b), anhydrous lactose, croscarmellose sodium (E468), hypromellose (E464), microcrystalline cellulose (E460), magnesium stearate (E572).
 - Kisja tal-pillola: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, macrogol u iron oxide isfar u aħmar (E172).

Kif jidher Capecitabine SUN u l-kontenut tal-pakkett

Capecitabine SUN 150 mg huma pilloli miksijin b'rita f'għamla ovali mzaqqin fuq żewġ naħat ta' lewn hawhi ċar b'iskrizzjoni fuqhom ta' 150" fuq naha u lixxi fuq in-naha l-oħra.

Kull pakkett fih 60 pillola miksija b'rita (6 folji ta' 10 pilloli).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis- Suq u l-Manifattur

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

L-Olanda

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Хрватска/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/

Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Paises Baixos/

Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Kandelstrasse 7

79199 Kirchzarten

Deutschland

tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.

C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13

Mataro, 08302

Barcelona

España

tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France

34, Rue Jean Mermoz

78600 Maisons Laffitte

France

tel. +33 1 39 62 10 24

Italia

Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.

Via Luigi Rizzo, 8

I-20151 – Milano

Italia

tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom

Sun Pharmaceuticals UK Limited

4100 Park Approach

Thorpe Park

Leeds

LS15 8GB

United Kingdom

tel. +44 (0) 113 397 08 70

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Capecitabine SUN 500 mg pilloli miksija b'rita capecitabine

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Capecitabine SUN u għalxiex jintuza

Capecitabine SUN jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja "sustanzi citostatiċi", li jwaqqaf l-izvilupp ta' ċelluli tal-kanċer. Capecitabine SUN fih capecitabine, li huwa nnifsu mhuwiex sustanza citostatiku. Huwa biss wara li jiġi assorbit mill-gisem li jinbidel f'sustanza attiva kontra l-kanċer (aktar f'tessut tat-tumur milli f'tessut normali).

Capecitabine SUN jintuza għall-kura ta' kanċer tal-kolon, tar-rektum, fl-istonku, jew tas-sider. Barra minn hekk, Capecitabine SUN jintuza biex jipprevjeni każijiet godda ta' kanċer tal-kolon wara t-tneħħija kompluta tat-tumur permezz ta' interventi kirurġiċi.

Capecitabine SUN jista' jintuza waħdu jew flimkien ma' medicini oħra.

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

Tihux Capecitabine SUN

- jekk inti allergiku għal capecitabine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk taf li għandek allergija għal capecitabine
- jekk qabel inti kellek reazzjonijiet severi għal terapija bi fluoropyrimidines (grupp ta' medicini għall-kontra l-kanċer, bħall-fluorouracil)
- jekk inti tqila jew qed treda
- jekk għandek livelli baxxi ħafna ta' ċelloli bojod jew plejtlits fid-demm (lewkoopienija, newtopenija jew tromboċitopenija)
- jekk għandek problemi gravi tal-fwied jew tal-kliewi
- jekk taf li għandek deficienza tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) involuta fil-metaboliżmu ta' uracil u thymine, jew
- jekk qed tiġi kkurat issa jew kont ikkurat fl-aħħar 4 ġimgħat b'brivudine, sorivudineor, jew sustanzi simili bħala parti minn terapija għal herpes zoster (gidri r-riħ jew ħruq ta' Sant'Antnin).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Capecitabine SUN, jekk inti

- ghandek mard tal-fwied jew tal-kliewi
- ghandek jew kellek problemi marbuta mal-qalb (pereżempju tahbit tal-qalb irregolari jew uġiġhat fil-qafas tas-sider u fid-dahar minhabba sforz fiziku u minhabba problemi fil-mogħdija tad-demm għall-qalb)
- ghandek mard tal-moħħ (pereżempju, kanċer li nfirex għall-moħħ, jew ħsara fin-nervituri (newropatija)
- ghandek żbilanċi fil-kalċju (jidher fit-testijiet tad-demm)
- ghandek id-dijabete
- ma tistax iżżomm ikel jew ilma f'gismek minhabba tqalligh u rimettar sever
- ghandek id-dijarea
- inti, jew issir deidrat
- ghandek żbilanċi ta' iġoni fid-demm tieghek (żbilanċi fl-elettroliti, kif murija fit-testijiet)
- ghandek storja ta' problemi fl-għajnejn għandu mnejn ikollok bżonn aktar monitoraġġ ta' għajnejk
- ghandek reazzjoni severa tal-ġilda.

Defiċjenza ta' DPD: Defiċjenza ta' DPD hija kondizzjoni rari preżenti mit-twelid li normalment ma tkunx assoċjata ma' problemi ta' saħħa jekk ma tihux ċertu mediċini. Jekk għandek defiċjenza ta' DPD mhux magħrufa u tiehu Capecitabine SUN, jista' jkollok forom qawwija tal-effetti sekondarji elenkati taht sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli. Ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih jekk tinsab imħasseb dwar xi wiehed mill-effetti sekondarji jew jekk tinnota xi effetti sekondarji oħra li mhumiex immizzla f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Capecitabine SUN

Qabel il-bidu tal-kura, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta. Dan huwa importanti ħafna, għax it-tehid ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess hin jista' jsaħħah jew idgħajjef l-effett tal-mediċini. Hemm bżonn li toqghod attent b'mod speċjali jekk inti qed tiehu xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- mediċini għall-gotta (allopurinol)
- mediċini li jraqu d-demm (kumarin, warfarina)
- ċerti mediċini antivirali (sorivudine u brivudine)
- mediċini għall-aċċessjonijiet jew għar-roghda (phenytoin)
- mediċina għall-kura tal-kanċer (interferon alpha) jew
- radjoterapija u ċerti mediċini użati għall-kura tal-kanċer (aċidu foliniku, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan)
- mediċini użati biex jikkuraw defiċjenza ta' folic acid.

Capecitabine SUN ma'ikel u xorb

Għandek tiehu Capecitabine SUN sa mhux aktar tard minn 30 minuta wara l-ikel.

Tqala u treddigh

Qabel tibda l-kura, għandek tgħid lit-tabib tieghek jekk inti tqila, jekk taħseb li inti tqila jew jekk għandek il-ħsieb li toħroġ tqila. Inti m'għandekx tiehu Capecitabine SUN jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun. Iridu jittiehdu prekawzjonijiet ta' kontażċizzjoni effettivi mill-pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu Capecitabine SUN.

Inti m'għandekx tredda' jekk qed tiehu Capecitabine SUN.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni anhydrous lactose

Capecitabine SUN jista' jgħieghlek thossok sturdut, imqalla' jew għajjen. Huwa għalhekk possibbli li Capecitabine SUN jista' jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq karożza jew thaddem magni. M'għandekx issuq jekk thossok sturdut jew għajjen wara li tiehu din il-medicina.

Capecitabine SUN fih anhydrous lactose

Din il-medicina fiha anhydrous lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.

3. Kif għandek tiehu Capecitabine SUN

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Capecitabine għandu jingħata biss b'ricetta ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' medicini għal kontra l-kancer.

Il-pilloli ta' Capecitabine SUN għandhom jinbelghu **shah mal-ilma, fi żmien 30 minuta wara l-ikla.**

It-tabib tiegħek se jippreskrivilek doża u programm ta' kura li hu tajjeb għalik. Id-doża ta' Capecitabine SUN hija bbażata fuq l-erja superficjali tal-gisem tiegħek. Din hija kkalkulata mit-tul u l-piż tiegħek. Id-doża tas-soltu għall-adulti hija ta' 1250 mg /m² li tittiehed darbtejn kuljum (filghodu u filghaxija) skont l-erja tas-superficje tal-gisem. Żewġ eżempji huma pprovduti hawn: Persuna li piż tal-gisem tagħha hija ta' 64 kg u l-gholi huwa 1.64 m għandha erja tas-superficje tal-gisem ta' 1.7 m² u għandha tiehu 4 pilloli ta' 500 mg u pillola ta' 150 mg darbtejn kuljum. Persuna li l-piż tal-gisem hija ta' 80 kg u l-gholi huwa 1.80 m għandha erja superficjali korporali ta' 2.00 m² u għandha tiehu 5 pilloli ta' 500 mg darbtejn kuljum.

Il-pilloli ta' Capecitabine SUN normalment jittiehdu għal 14-il ġurnata segwiti minn perjodu ta' mistrieħ ta' 7 jiem (meta l-ebda pilloli huma meħuda). Dan il-perjodu ta' 21 ġurnata huwa ciklu wiehed ta' kura.

Flimkien ma' medicini oħra d-doża tas-soltu għall-adulti tista' tkun inqas minn 1250 mg/m² ta' erja tas-superficje tal-gisem, u jista' jkollok bżonn tiehu l-pilloli fuq perjodu ta' żmien differenti (eż. kuljum, bl-ebda perjodu ta' mistrieħ).

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

It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq li inti tiehu kombinazzjoni ta' pilloli ta' 150 mg u 500 mg għal kull doża.

- Hu l-pilloli **filghodu u filghaxija** kif preskritt mit-tabib tiegħek.
- Hu l-pilloli fi żmien **30 minuta wara t-tmiem tal-ikel** (kolazzjon u pranzu).
- Huwa importanti li tiehu l-medicina kollha tiegħek kif preskritt mit-tabib tiegħek.

Jekk tiehu aktar Capecitabine SUN milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun qabel ma tiehu d-doża li jmiss.

Jista' jkollok l-effetti sekondarji li għejjin jekk tiehu hafna aktar capecitabine milli jmissek: thossok jew tkun imdardar, dijarea, infjammazzjoni jew ulċerazzjoni tal-imsaren jew tal-halq, uġigh jew fsada mill-intestin jew mill-istonku, jew depressjoni tal-mudullun (tnaqqis f'ċerti tipi ta' ċelloli tad-demem). Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi sintomi minn dawn.

Jekk tinsa tiehu Capecitabine SUN

Tiehux id-doża li insejt tiehu u tiehux doża doppja d-darba li jmiss. Minflok, kompli bl-iskeda tad-dożaġġ tiegħek b'mod regolari u iċċekkja mat-tabib tiegħek.

Jekk tiegħaf tiehu Capecitabine SUN

M'hemm l-ebda effetti sekondarji kkawżati minn waqfien tal-kura b'Capecitabine SUN. Fil-każ li inti qed tuża antikoagulant ta' kumarin (li jkun fih eż. phenprocoumon), il-waqfien ta' Capecitabine SUN għandu mnejn ikun jehtieg li t-tabib tiegħek jaġġusta d-doża tal-antikoagulant tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew spizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

WAQQAQ it-tehid ta' Capecitabine SUN minnufih u ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehh xi wiehed minn dawn is-sintomi:

- **Dijarea:** jekk ikollok zieda ta' 4 episodji jew aktar ta' purgar meta mqabbel mal-ippurgar normali tiegħek ta' kuljum jew kwalunkwe dijarea matul il-lejl.
- **Rimettar:** jekk tirremetti aktar minn darba f'perijodu ta' 24 siegħa.
- **Tqalligh:** jekk tifle l-aptit tiegħek, u l-ammont ta' ikel li tiekol kuljum huwa hafna inqas minn dak tas-soltu.
- **Stomatite:** jekk ikollok uġigh, hmura, nefha jew ulċeri f'halqek u/jew fi griżmejk.
- **Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn:** jekk ikollok uġigh, nefha, hmura 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.
- **Uġigh fis-sider:** jekk ikollok uġigh lokalizzat fiċ-ċentru tas-sider, speċjalement jekk dan isehh waqt eżerċizzju.
- **Sindrome ta' Steven-Johnson:** jekk ikollok raxx juġġha ta' lewn aħmar jew jagħti fil-vjola li jinfirx u nfafet u/jew leżjonijiet oħra jibdeu jidhru fil-membrani mukużi (eż. halq u xufftejn), b'mod partikolari jekk qabel kellek sensitività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorju (eż. bronkite) u/jew deni.

Jekk tilqagħhom kmieni, dawn l-effetti sekondarji s-soltu jitjiebu fi żmien jumejn sa 3 tjiem wara l-waqfien tal-kura. Madankollu, jekk dawn l-effetti sekondarji jkomplu, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik istruzzjonijiet biex terġa' tibda l-kura b'doża aktar baxxa.

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

- uġigh addominali
- raxx, ġilda xotta jew ħakk tal-ġilda
- gheja
- telf t'aptit (anoreksja).

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

Effetti sekondarji oħra huma:

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

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm jew ċelluli homor tad-demm (osservati f'testijiet)
- deidratazzjoni, telf ta' piż
- nuqqas ta' rqad (insomnja), depressjoni
- uġigh ta' ras, hedla ta' nġhas, sturdament, sensazzjoni mhux normali fil-ġilda (sensazzjoni ta' tneħħim jew tingiż), bidliet fit-togħma

- irritazzjoni fl-ghajnejn, zieda fid-dmugh, hmura fl-ghajnejn (konguntivite)
- infjammazzjoni fil-vini (tromboflebite)
- qtugh ta' nifs, fsada mill-imnieher, soghla, imnieher inixxi
- ponot tad-deni jew infezzjonijiet ohra kkawżati minn herpes
- infezzjonijiet fil-pulmun jew fis-sistema respiratorja (eż. pnemonja jew bronkite)
- fsada mill-musrana, stitikezza, uġigh fl-addome ta' fuq, indigestjoni, gass żejjed, halq xott
- raxx tal-ġilda, telf ta' xagħar (alopecja), hmura tal-ġilda, ġilda xotta, ħakk (pruritus), tibdil filkulur tal-ġilda, telf tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda, disturb fid-dwiefer
- uġigh fil-gogi, jew fir-riglejn jew dirġajn (estremitajiet), sider jew dahar
- deni, nefha fir-riglejn jew dirġajn, thossok ma tiflahx
- problemi bil-funzjoni tal-fwied (osservati fit-testijiet tad-demm) u zieda ta' bilirubin fid-demm (eliminat mill-fwied).

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

- infezzjoni fid-demm, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fil-ġilda, infezzjonijiet flimnieher u fil-gerżuma, infezzjonijiet mill-moffa (inkluz dawk tal-halq), influwenza, gastroenterite, axxess tas-sniien
- għoqiedi taht il-ġilda (lipoma)
- tnaqqis fiċ-ċelluli tad-demm inkluz plejtlits, demm debboli (osservat fit-testijiet)
- allergija
- dijabete, tnaqqis fil-potassium fid-demm, dgħjufija kkawżata minn nuqqas ta' ikel sustanzjuż, zieda ta' trigliceridi fid-demm
- stat ta' konfużjoni, attakki ta' paniku, burdata depressa, tnaqqis fil-libido
- diffikultà biex titkellem, indeboliment fil-memorja, telf ta' koordinazzjoni fil-moviment, disturb fil-bilanċ, ħass ħażin, ħsara fin-nervaturi (newropatija) u problemi bis-sensazzjoni
- vista mċajpra jew doppja
- vertigo, uġigh fil-widnejn
- taħbit tal-qalb irregolari u palpitazzjonijiet (arritmija), uġigh fis-sider u attakk ta' qalb (infart)
- emboli ta' demm fil-vini l-fondi, pressjoni għolja jew baxxa, fwawar, riglejn u dirġajn keshin (estremitajiet), ponot vjola fil-ġilda
- emboli ta' demm fil-vini tal-pulmun (emboliżmu pulmonari), kollass tal-pulmun, tisgħol iddem, azzma, qtugh ta' nifs meta tistrapazza
- ostruzzjoni fl-imsaren, ġabra ta' fluwidu fl-addome, infjammazzjoni tal-musrana ż-żgħira jew ilkbira, tal-istonku jew l-esofagu, uġigh fil-parti t'isfel tal-addome, skomdu fl-addome, hruq ta' stonku (rifluss ta' ikel mill-istonku), demm fl-ippurgar
- suffeġra (il-ġilda u l-ghajnejn jisfaru)
- ulċera jew nuffata fil-ġilda, reazzjoni tal-ġilda għad-dawl tax-xemx, il-pali tal-idejn jiħmaru, nefha jew uġigh fil-wiċċ
- nefha jew ebusija tal-gogi, uġigh fl-ghadam, dgħjufija jew ebusija fil-muskoli
- ġabra ta' fluwidu fil-kliewi, zieda fil-frekwenza tal-awrina matul il-lejl, inkontinenza, demm flawrina, zieda fil-krejinina fid-demm (sinjal ta' disfunzjoni tal-kliewi)
- fsada mhux tas-soltu mill-vaġina
- nefha (edima), tkexkix ta' bard u tertir.

Xi whud minn dawn l-effetti sekondarji huma aktar komuni meta capecitabine jintuża ma' mediċini ohra għall-kura tal-kanċer. Effetti sekondarji ohra osservati f'din is-sitwazzjoni huma dawn li ġejjin:

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

- livell imnaqqas ta' sodium, magnesium jew calcium fid-demm, zieda ta' zokkor fid-demm
- uġigh fin-nervaturi
- tisfir jew żarżir fil-widnejn (tinnitus), telf tas-smigh
- infjammazzjoni tal-vini
- sulluzzu, bidla fil-vuċi
- uġigh jew sensazzjoni mibdula/mhux normali fil-halq, uġigh fix-xedaq
- għaraq, għaraq matul il-lejl
- spażmi fil-muskoli
- diffikultà biex tgħaddi l-awrina, demm jew proteina fl-awrina

- tbenġil jew reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (ikkawżati minn mediċini mogħtija permezz ta' injezzjoni fl-istess waqt).

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

- djuq jew sadd tal-kanal tad-dmugh (stenosi tal-kanal tad-dmugh)
- insuffiċjenza tal-fwied
- infjammazzjoni li twassal għal disfunzjoni jew sadd fis-sekrezzjoni tal-bili (epatite kolestatika)
- bidliet speċifiċi fl-elettrokardjogramma (titwil ta' QT)
- ċertu tipi ta' aritmija (inkluż fibrillazzjoni tal-ventrikolu, torsade de pointes, u bradikardija)
- infjammazzjoni fl-ġajnejn li tikkawża ugiġh fl-ġajnejn u possibbilment problemi fil-vista
- infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja homor bil-qoxra kkawżata minn marda fis-sistema immuni.

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

- reazzjoni severa fil-ġilda bħal raxx fil-ġilda, ulċerazzjoni u nfafet li jistgħu jinvolvu ulċeri fil-halq, imnieher, genitali, idejn, saqajn u ġajnejn (ġajnejn homor u minfuhin).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Capecitabine SUN

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħxaq minn-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew folja, wara EXP.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Capecitabine SUN

- Is-sustanza attiva hi capecitabine. Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' capecitabine.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: talc (E553b), anhydrous lactose, croscarmellose sodium (E468), hypromellose (E464), microcrystalline cellulose (E460), magnesium stearate (E572).
 - Kisja tal-pillola: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, macrogol u iron oxide isfar u aħmar (E172).

Kif jidher Capecitabine SUN u l-kontenut tal-pakkett

Capecitabine SUN 500 mg huma pilloli miksijin b'rita, f'għamla ovali mzaqqin fuq żewġ naħat ta' lewn hawhi ċar, bi skrizzjoni ta' "500" fuq naħa waħda u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

Kull pakkett fih 120 pillola miksija b'rita (12 folji ta' 10 pilloli).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

L-Olanda

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Хрватска/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/

Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Paises Baixos/

Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Kandelstrasse 7

79199 Kirchzarten

Deutschland

tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.

C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13

Mataro, 08302

Barcelona

España

tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France

34, Rue Jean Mermoz

78600 Maisons Laffitte

France

tel. +33 1 39 62 10 24

Italia

Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.

Via Luigi Rizzo, 8

I-20151 – Milano

Italia

tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom

Sun Pharmaceuticals UK Limited

4100 Park Approach

Thorpe Park

Leeds

LS15 8GB

United Kingdom

tel. +44 (0) 113 397 08 70

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati