

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xeloda 150 mg pilloli miksija b'rita.
Xeloda 500 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Xeloda 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg capecitabine.

Xeloda 500 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg capecitabine.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Xeloda 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita ta' 150 mg fiha 15.6 mg anhydrous lactose.

Xeloda 500 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita ta' 500 mg fiha 52 mg anhydrous lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Xeloda 150 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli miksija b'rita huma pilloli ta' lewn aħmar fl-isfar ċar, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ta' forma oblung bil-marka '150' fuq naħa waħda u 'Xeloda' fuq in-naħa l-oħra.

Xeloda 500 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli miksija b'rita huma pilloli ta' lewn aħmar fl-isfar, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ta' forma oblung bil-marka '500' fuq naħa waħda u 'Xeloda' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xeloda huwa indikat għat-trattament ta':

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

- kanċer metastatiku tal-kolorektum (ara sezzjoni 5.1).

- trattament tal-ewwel għażla ta' kanċer avanzat fl-istonku flimkien ma' kors ibbażat fuq il-platinum (ara sezzjoni 5.1).

- flimkien ma' docetaxel (ara sezzjoni 5.1) għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat lokalment jew metastatiku wara l-falliment ta' kimoterapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi anthracycline.

- bhala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew metastatiku wara l-falliment ta' taxanes u ta' kors ta' kimoterapija li jkun fih anthracycline jew għal dawk il-pazjenti li ma jistgħux jingħataw aktar terapija b'anthracycline.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

It-trattament għandu jitwaqqaf jekk tigi osservata progressjoni tal-marda jew tossiċità li mhix ittollerata. Kalkulazzjonijiet tad-doża standard jew tad-doża mnaqqsa skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem għad-dożi tal-bidu ta' Xeloda ta' 1250 mg/m² u 1000 mg/m² huma pprovduti fit-tabelli 1 u 2, rispettivament.

Pożoloġija

Pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 5.1):

Monoterapija

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

Mogħti bhala monoterapija, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine fit-trattament awżiljarju tal-kanċer tal-kolon, fit-trattament ta' kanċer tal-kolorektum li mmetastatizza jew ta' kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew li mmetastatizza hija ta' 1250 mg/m² mogħtija darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija; ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 2500 mg/m²) għal 14-il ġurnata segwiti minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem. Trattament awżiljarju f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III huwa rakkomandat għal total ta' 6 xhur.

Terapija kkombinata

Kanċer tal-kolon, tal-kolorektum u tal-istonku

F'terapija kkombinata, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine għandha titnaqqas għal 800 - 1000 mg/m² meta jingħata 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 rakkomandata tal-bidu 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 fil-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 adegwata u kontra r-rimettar skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' cisplatin għandha tinbeda qabel l-ġħoti ta' cisplatin għall-pazjenti li qed jirċievu t-taħlita ta' capecitabine flimkien ma' cisplatin. Għall-pazjenti li qed jirċievu t-taħlita ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin, hija rakkomandata medikazzjoni minn qabel b'sustanzi kontra r-rimettar skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' oxaliplatin. Trattament awżiljarju f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III huwa rakkomandat għal tul ta' 6 xhur.

Kanċer tas-sider

Flimkien ma' docetaxel, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine fit-trattament ta' kanċer metastatiku tas-sider hija ta' 1250 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il jum segwiti 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'kortikosteroidi orali bħal dexamethasone skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' docetaxel għandu jinbeda qabel l-ġħoti ta' docetaxel għall-pazjenti li qed jirċievu t-taħlita ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel.

Kalkulazzjonijiet tad-doża ta' Xeloda

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

	Livell tad-doża ta' 1250 mg/m ² (darbtejn kuljum)				
	Id-doża kollha 1250 mg/m ²	Numru ta' pilloli ta' 150 mg u/jew pilloli ta' 500 mg għal kull għoti (kull għoti għandu jingħata filgħodu u filgħaxija)		Doża mnaqqsa (75%) 950 mg/m ²	Doża mnaqqsa (50%) 625 mg/m ²
Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem (m ²)	Doża għal kull għoti (mg)	150 mg	500 mg	Doża għal kull għoti (mg)	Doża għal kull għoti (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 tad-doża standard u tad-doża mnaqqsa skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, għad-doża tal-bidu ta' capecitabine ta' 1000 mg/m²

	Livell tad-doża ta' 1000 mg/m ² (darbtejn kuljum)				
	Id-doża kollha 1000 mg/m ²	Numru ta' pilloli ta' 150 mg u/jew pilloli ta' 500 mg għal kull għoti (kull għoti għandu jingħata filgħodu u filgħaxija)		Doża mnaqqsa (75%) 750 mg/m ²	Doża mnaqqsa (50%) 500 mg/m ²
Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem (m ²)	Doża għal kull għoti (mg)	150 mg	500 mg	Doża għal kull għoti (mg)	Doża għal kull għoti (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 it-trattament

Generali

It-tossiċità kkawżata meta jittiehed capecitabine tista' tiġi mmanigġjata bi trattament sintomatiku u/jew modifika fid-doża (interruzzjoni tat-trattament jew tnaqqis fid-doża). Ladarba d-doża tiġi mnaqqsa, m'għandhiex tiġi miżjuda aktar tard. Għal dawk it-tossiċitajiet ikkunsidrati mit-tabib li qed jitratta bħala mhux probabbli li jsiru serji jew ta' periklu għall-ħajja, eż. alopeċja, bidliet fit-togħma, bidliet fid-dwiefer, it-trattament jista' jtkompla bl-istess doża mingħajr tnaqqis jew interruzzjoni. Pazjenti li qed jieħdu capecitabine għandhom jiġu infurmati dwar il-ħtieġa li t-trattament jiġi interrott minnufih jekk tidher tossiċità moderata jew severa. Doži ta' capecitabine maqbużin minhabba t-tossiċità m'għandhomx jiġu sostitwiti. Dawn li ġejjin huma l-modifiki tad-doża rakkomandati f'każ ta' tossiċità:

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

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

*Skont il-Kriterji Komuni tat-Tossiċità (verżjoni 1) tal-Grupp ta' Provi Kliniċi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Kanada (NCIC CTG - *National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group*), jew il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) tal-Programm ta' Valutazzjoni tat-Terapija tal-Kanċer, Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti, verżjoni 4.0. Għas-sindrome tal-idejn u s-saqajn u iperbilirubinimja, ara sezzjoni 4.4.

Ematoloġija

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

Modifiki tad-doża għat-tossiċità meta capecitabine jintuża bħala ċiklu ta' 3 ġimgħat flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Modifiki tad-doża għat-tossiċità meta capecitabine jintuża bħala ċiklu ta' 3 ġimgħat flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għandhom isiru skont it-Tabella 3 hawn fuq għal capecitabine u skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott xieraq għall-prodott(i) mediċinali l-oħra.

Fil-bidu taċ-ċiklu tat-trattament, jekk ikun indikat dewmien fit-trattament għal capecitabine jew għall-prodott(i) mediċinali l-oħra, l-ghoti tat-terapija kollha għandu jiġi ttardjat sakemm jintlaħqu l-htiġijiet għall-bidu mill-ġdid tal-prodotti mediċinali kollha.

Waqt ċiklu ta' trattament għal dawk it-tossiċitajiet ikkunsidrati mit-tabib li qed jittratta bħala li mhum iex relatati ma' capecitabine, capecitabine għandu jitkompla u d-doża tal-prodott mediċinali l-ieħor għandha tiġi aġġustata skont it-Tagħrif xieraq ta' kif Tippireskrivi.

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

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

Modifiki tad-doża għal tossiċitajiet meta capecitabine jintuża kontinwament flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Modifiki tad-doża għal tossiċitajiet meta capecitabine jintuża kontinwament flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għandhom isiru skont it-tabella 3 hawn fuq għal capecitabine u skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott xieraq għall-prodott(i) mediċinali l-oħra.

Aġġustamenti tal-pożoloġija għall-popolazzjonijiet speċjali:

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx biżżejjed data dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied biex tipprowdi rakkomandazzjoni dwar l-aġġustament tad-doża. M'hemmx tagħrif dwar indeboliment tal-fwied minhabba ċirrozi jew epatite.

Indeboliment tal-kliwi

Capecitabine huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina taħt it-30 mL/min [Cockcroft u Gault] fil-linja bażi). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' 30-50 mL/min fil-linja bażi) tiżdied meta mqabbla mal-popolazzjoni globali. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi fil-linja bażi, tnaqqis fid-doża ta' 75% għad-doża tal-bidu ta' 1250 mg/m² huwa rakkomandat. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi fil-linja bażi, m'hemm bżonn l-ebda tnaqqis fid-doża għad-doża tal-bidu ta' 1000 mg/m². F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' 51-80 mL/min fil-linja bażi) mhu rakkomandat li jsir l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu. Sorveljanza bir-reqqa u interruzzjoni fil-pront tat-trattament huma rakkomandati f'każ li l-pazjent jiżviluppa avveniment avvers ta' grad 2, 3 jew 4 waqt it-trattament u d-doži sussegwenti għandhom jiġu aġġustati kif indikat fit-tabella 3 hawn fuq. Jekk waqt it-trattament it-tneħħija tal-kreatinina kkalkulata tonqos għal valur ta' inqas minn 30 mL/min, Xeloda għandu jitwaqqaf. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża għall-indeboliment fil-kliwi japplikaw kemm għall-monoterapija u kif ukoll għall-użu flimkien ma' mediċini oħra (ara wkoll is-sezzjoni "Anzjani" hawn taħt).

Anzjani

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

Meta capecitabine ntuzza flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, pazjenti anzjani (≥65 sena) kellhom aktar reazzjonijiet avversi għall-mediċina ta' grad 3 u grad 4, inklużi dawk li wasslu għat-twaqqif, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. Hija rakkomandata sorveljanza bir-reqqa ta' pazjenti b'età ta' ≥60 sena.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pilloli Xeloda m'għandhomx jiġu mfarra jew maqsuma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Passat mediku ta' reazzjonijiet serji u mhux mistennija għat-terapija bi fluoropyrimidine,
- Sensittività eċċessiva għal capecitabine, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1, jew għal fluorouracil,
- Defiċjenza totali magħrufa ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ara sezzjoni 4.4),
- Waqt it-tqala u t-treddiġħ,
- F'pazjenti b'lewkopenija, newtropenija, jew tromboċitopenija severa,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina taht it-30 mL/min),
- Trattament reċenti jew fl-istess waqt bi brivudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5 għall-interazzjoni bejn medicina u oħra),
- Jekk jeżistu kontraindikazzjonijiet għal xi wiehed mill-prodotti mediċinali fil-kors ta' kombinazzjoni, dak il-prodott mediċinali m'għandux jintuza.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża

Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża jinkludu dijarea, uġiġħ addominali, tqalligh, stomatite u s-sindrome tal-idejn u s-saqajn (reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u fis-saqajn, eritrodisasteżija palmari-plantari). Il-bieċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi huma reversibbli u ma jeħtiġux twaqqif permanenti tat-terapija, għalkemm jista' jkun hemm bżonn li xi dozi jitwaqqfu jew jitnaqqsu.

Dijarea. Pazjenti b'dijarea severa għandhom jiġu osservati b'attenzjoni u mogħtija sostituzzjoni ta' fluwidi u elettroliti jekk jiġu deidratati. Jista' jintuza trattament standard kontra d-dijarea (eż. loperamide). Dijarea ta' grad NCIC CTC 2 hija ddefinita bħala żieda ta' 4 sa 6 ippurgar/jum jew ippurgar billejl, dijarea ta' grad 3 bħala żieda ta' 7 sa 9 ippurgar/jum jew inkontinenza u malassorbiment. Dijarea ta' grad 4 hija żieda ta' ≥10 ippurgar/jum 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-kliewi, speċjalment f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi kompromessa eżistenti minn qabel jew meta capecitabine jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li huma nefrotossiċi. Insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni tista' tkun potenzjalment fatali. Jekk isseħħ deidratazzjoni ta' grad 2 (jew oghla), it-trattament b'capecitabine għandu jiġi interrott minnufih u d-deidratazzjoni għandha tiġi kkoreġuta. It-trattament m'għandux jerga' jinbeda qabel ma l-pazjent jiġi idratat mill-ġdid u fatturi ta' kawża jiġu kkoreġuti jew ikkontrollati. Modifiki tad-doża applikati għandhom jiġu applikati għall-avvenniment avvers li kkawża, skont il-ħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome tal-idejn u s-saqajn (magħruf ukoll bħala reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u fis-saqajn jew eritrodisasteżija palmari-plantari jew eritema akrali kkaġunata mill-kimoterapija). Sindrome tal-idejn u s-saqajn ta' grad 1 huwa ddefinit bħala tneħħim, disestesja/parestesja, tingiż, nefha mingħajr uġiġħ jew eritema tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità li ma ttejjix l-attivitajiet normali tal-pazjent. Sindrome tal-idejn u s-saqajn ta' Grad 2 huwa eritema bl-uġiġħ u nefha tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità li taffettwa l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum tal-pazjent. Sindrome tal-idejn u s-saqajn ta' Grad 3 huwa tqaxxir imxarrab tal-ġilda, ulċerazzjoni, infafet u wġiġħ sever tal-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità severa li twassal biex il-pazjent ma jibqax kapaċi jaħdem jew iwettaq l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum. Sindrome tal-idejn u s-saqajn persistenti jew sever (Grad 2 u aktar) eventwalment jista' jwassal għal telf ta' marki tas-swaba' li jista' jkollu impatt fuq l-identifikazzjoni tal-pazjent. Jekk iseħħ sindrome tal-idejn u s-saqajn ta' grad 2 jew 3, l-ġhoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott sakemm ir-reazzjoni tgħaddi jew tonqos fl-intensità għal grad 1. Wara sindrome tal-idejn u s-saqajn ta' grad 3, id-dożi sussegwenti ta' capecitabine għandhom jiġu mnaqqsa. Meta capecitabine u cisplatin jintużaw flimkien, l-użu tal-vitamina B6 (pyridoxine) mhuwiex rakkomandat għat-trattament profilattiku sintomatiku jew sekondarju tas-sindrome tal-idejn u s-saqajn, minħabba rapporti ppubblikati li dan jista' jnaqqas l-effikaċja ta' cisplatin. Hemm xi evidenza li dexpanthenol huwa effettiv għall-profilassi tas-sindrome tal-idejn u s-saqajn f'pazjenti ttrattati b'Xeloda.

Kardjotossicità. Kardjotossicità għet assoċjata ma' terapija bi fluoropyrimidine, inklużi infart mijokardjaku, angina, disritmija, xokk kardjoġeniku, mewt għal għarrieda u bidliet elettrokardjografici (inklużi każijiet rari hafna ta' titwil tal-QT). Dawn ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jkun aktar komuni f'pazjenti li għandhom passat ta' mard tal-arterji tal-koronarja. Arritmija kardijaka (inklużi fibrillazzjoni ventrikolari, torsade de pointes u bradikardija), angina pectoris, infart mijokardjaku, insuffiċjenza tal-qalb u kardjomijopatiya ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu 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 iperkalċimja. Ipo jew iperkalċimja ġew irrappurtati waqt it-trattament b'capecitabine. Trid tingħata attenzjoni lill-pazjenti li diġà għandhom ipo jew iperkalċimja (ara sezzjoni 4.8).

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

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi idderivati minn coumarin. Fi studju dwar l-interazzjoni waqt l-ġhoti ta' doża waħda ta' warfarin, kien hemm żieda sinifikanti fil-medja tal-AUC (+57%) ta' S-warfarin. Dawn ir-riżultati jissuggerixxu interazzjoni, x'aktarx minħabba l-inibizzjoni minn capecitabine tas-sistema tal-isoenzimi taċ-ċitokromju P450 2C9. Pazjenti li qed jieħdu capecitabine flimkien ma' terapija b'sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demmi idderivati minn coumarin għandu jkollhom r-rispons antikoagulant tagħhom (INR jew hin ta' protrombin) immonitorjat b'attenzjoni kbira u d-doża tas-sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi għandha tiġi aġġustata kif xieraq (ara sezzjoni 4.5).

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

Indeboliment tal-fwied. Fin-nuqqas ta' data dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, l-użu ta' capecitabine għandu jiġi mmonitorjat b'attenzjoni f'pazjenti b'disfunzjoni hafifa sa moderata tal-fwied, irrISPettivament mill-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi fil-fwied. L-ghoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott f'każ li ssehh żieda fil-livelli ta' bilirubin ta' $> 3.0 \times \text{ULN}$ relatata mat-trattament jew żieda fil-livell ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) ta' $> 2.5 \times \text{ULN}$ relatata mat-trattament. It-trattament b'capecitabine bħala monoterapija jista' jtkompla meta l-bilirubin jonqsu għal $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ jew l-aminotransferases tal-fwied jonqsu għal $\leq 2.5 \times \text{ULN}$.

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

Defiċjenza ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

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

It-tossiċità relatata ma' defiċjenza ta' DPD normalment issehħ matul l-ewwel ċiklu tat-trattament jew wara żieda fid-doża.

Defiċjenza totali ta' DPD

Defiċjenza totali ta' DPD hija rari (0.01-0.5% tal-Kawkasi). Il-pazjenti b'defiċjenza totali ta' DPD għandhom riskju għoli ta' tossiċità ta' periklu għall-ħajja jew fatali u m'għandhomx jiġu ttrattati b'Xeloda (ara sezzjoni 4.3).

Defiċjenza parzjali ta' DPD

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

Ittestjar għal defiċjenza ta' DPD

Huwa rakkomandat ittestjar tal-fenotip u/jew tal-ġenotip qabel il-bidu tat-trattament b'Xeloda minkejja incertezzi fir-rigward tal-aħjar metodoloġiji tal-ittestjar ta' qabel it-trattament. Għandhom jiġu kkunsidrati l-linji gwida kliniċi applikabbli.

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

Karatterizzazzjoni ġenotipika tad-defiċjenza ta' DPD

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

L-erba' varjanti ta' DPYD c.1905+1G>A [magħruf ukoll bħala DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3 jistgħu jikkawżaw nuqqas totali jew tnaqqis fl-attività tal-enzima DPD. Varjanti rari oħra jistgħu jkunu assoċjati wkoll ma' żieda fir-riskju ta' tossiċità severa jew ta' periklu għall-ħajja.

Ċerti mutazzjonijiet omozigotiċi u eterozigotiċi komposti fil-lok tal-ġene DPYD (eż. kombinazzjonijiet tal-erba' varjanti ma' mill-inqas allela waħda ta' c.1905+1G>A jew c.1679T>G) huma magħrufa li jikkawżaw nuqqas totali jew kważi totali tal-attività tal-enzima DPD.

Pazjenti b'ċerti varjanti eterozigotiċi ta' DPYD (inklużi varjanti c.1905+1G>A, c.1679T>G,

c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3) għandhom riskju akbar ta' tossiċità severa meta ttrattati bi fluoropyrimidines.

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

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

Karatterizzazzjoni fenotipika tad-defiċjenza ta' DPD

Għall-karatterizzazzjoni fenotipika tad-defiċjenza ta' DPD, huwa rakkomandat il-kejl tal-livelli fid-demem qabel it-terapija tas-sustrat endoġenu ta' DPD uracil (U) fil-plażma.

Konċentrazzjonijiet elevati ta' uracil qabel it-trattament huma assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' tossiċità. Minkejja inċertezzi dwar il-livelli fil-limitu ta' uracil li jiddefinixxu defiċjenza totali u parzjali ta' DPD, livell ta' uracil fid-demem ta' ≥ 16 ng/mL u < 150 ng/mL għandu jiġi kkunsidrat bħala li jindika defiċjenza parzjali ta' DPD u jkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' tossiċità ta' fluoropyrimidine. Livell ta' uracil fid-demem ta' ≥ 150 ng/mL għandu jiġi kkunsidrat bħala li jindika defiċjenza totali ta' DPD u jkun assoċjat ma' riskju ta' tossiċità ta' fluoropyrimidine ta' periklu għall-ħajja jew fatali. Il-livelli ta' uracil fid-demem għandhom jiġu interpretati b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni indebolita tal-kliwi (ara "Ittestjar għal defiċjenza ta' DPD" hawn fuq).

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

Reazzjonijiet severi fil-ġilda: Xeloda jista' jikkawża reazzjonijiet severi fil-ġilda bħas-sindrome ta' Stevens-Johnson u Nekrolisi Tossika tal-Epidermide. Xeloda għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jkollhom reazzjoni severa tal-ġilda waqt it-trattament.

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

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

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

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

Sottostrati taċ-ċitokromu P-450 2C9: minbarra b'warfarin, ma saru l-ebda studji formali ta' interazzjoni bejn capecitabine u sottostrati oħra ta' CYP2C9. Għandu jkun hemm attenzjoni meta

capecitabine jingħata flimkien ma' sottostrati ta' 2C9 (eż., phenytoin). Ara wkoll interazzjoni ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi idderivati minn coumarin taħt, u sezzjoni 4.4.

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

Phenytoin: waqt l-użu ta' capecitabine flimkien ma' phenytoin ġiet irrappurtata żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' phenytoin fil-plażma li twassal għal sintomi ta' intossikazzjoni ta' phenytoin f'każijiet individwali. 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 kkombinat b'capecitabine u folinic acid indika li folinic acid m'għandu l-ebda effett maġġuri fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu. Madankollu, folinic acid għandu effett fuq il-farmakodinamika ta' capecitabine u t-tossiċità tiegħu tista' tiġi msaħħa minn folinic acid: id-doża massima tollerata (MTD - *maximum tolerated dose*) 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 msaħħa tista' tkun rilevanti meta wieħed jaqleb minn 5-FU/LV għall-kors b'capecitabine. Dan jista' jkun rilevanti wkoll b'supplimentazzjoni ta' folic acid għal defiċjenza ta' folate minħabba x-xebh bejn folinic acid u folic acid.

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

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

Interferon alfa: l-MTD ta' capecitabine kienet ta' 2000 mg/m² kuljum meta meħud flimkien ma' interferon alfa-2a (3 MIU/m² kuljum) meta mqabbla 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 li, meta kkombinat ma' radjuterapija għall-kanċer fir-rektum, l-MTD ta' capecitabine hija ta' 2000 mg/m² kuljum bl-użu ta' programm kontinwu jew mogħti kuljum mit-Tnejn sal-Ġimgħa waqt kors ta' sitt ġimgħat ta' radjuterapija.

Oxaliplatin: ma seħħet l-ebda differenza ta' sinifikanza klinika fl-esponiment għal capecitabine jew għall-metaboliti tiegħu, platinum hieles jew platinum totali meta capecitabine nġhata flimkien ma' oxaliplatin jew flimkien ma' oxaliplatin u bevacizumab.

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

Interazzjoni mal-ikel

Fil-provi kliniċi kollha, il-pazjenti kienu mitluba biex jiehdu capecitabine fi żmien 30 minuta wara l-ikel. Billi d-*data* attwali dwar is-sigurtà u l-effikaċja hija bbażata fuq l-ġhoti ma' ikel, huwa rakkomandat li capecitabine jingħata mal-ikel. L-ġhoti mal-ikel inaqas ir-rata tal-assorbiment ta' capecitabine (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

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

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

M'hemmx l-ebda *data* dwar Xeloda u l-impatt tiegħu fuq il-fertilità. L-istudji piviali dwar Xeloda inkludew nisa li jista' jkollhom it-tfal u rġiel biss jekk dawn qablu li jużaw metodu aċċettabbli ta' kontroll tat-tqala sabiex jevitaw tqala matul l-istudju u għal perjodu raġonevoli wara dan. Fi studji fuq l-annimali kienu osservati effetti fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil globali tas-sigurtà ta' capecitabine huwa bbażat fuq *data* minn aktar minn 3000 pazjent ittrattati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine flimkien ma' korsijiet differenti ta' kimoterapija f'indikazzjonijiet multipli. Il-profil tas-sigurtà ta' capecitabine bħala monoterapija għall-popolazzjonijiet ta' kanċer metastatiku tas-sider, kanċer metastatiku tal-kolorektum u ta' trattament awżiljarju f'kanċer tal-kolon huma komparabbli. Ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji tal-istudji maġġuri, inkluzi d-disinji tal-istudju u r-riżultati maġġuri tal-effikaċja.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) relatati mat-trattament irrappurtati b'mod frekwenti u/jew ta' rilevanza klinika kienu disturbi gastrointestinali (speċjalment dijarea, tqalligh, rimettar, ugiġh addominali, stomatite), is-sindrome tal-idejn u s-saqajn

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

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

ADRs ikkunsidrati mill-investigatur bħala possibbilment, probabbilment jew remotament relatati mal-ghoti ta' capecitabine huma mniżżla fit-tabella 4 għal capecitabine mogħti bħala monoterapija u fit-tabella 5 għal capecitabine mogħti flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli. Il-kategoriji li ġejjin huma użati 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 jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Capecitabine bħala Monoterapija

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

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

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu għall-ħajja (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 tal-herpes, Nasofaringite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel	Sepsis, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Ċellulite, Tonsillite, Faringite, Kandidjasi orali, Influenza, Gastroenterite, Infezzjoni mill-moffa, Infezzjoni, Axxess f'sinna	
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati</i>	-	-	Lipoma	

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 tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	-	Newtropsenja, Anemija	Newtropsenja bid-deni, Panċitopenija, Granuloċitopenija, Tromboċitopenija, Lewkopenija, Anemija emolitika, Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR - <i>International Normalised Ratio</i>) miżjud/Hin ta' Protrombin imtawwal	
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	-	Sensittività eċċessiva	Anġjoedima (rari)
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Anoreksja	Deidratazzjoni, Tnaqqis fil-piż	Dijabete, Ipokalimja, Disturbi fl-aptit, Nutrizzjoni hażina, Ipertrigliceridemija	
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	-	Nuqqas ta' rqad, Depressjoni	Stat ta' konfużjoni, Attakk ta' paniku, Burdata depressa, Tnaqqis fil-libido	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	-	Uġiġħ ta' ras, Letarġija, Sturdament, Parasteżija, Disġewżja	Afasja, Nuqqas tal-memorja, Atassja, Sinkope, Disturbi fil-bilanċ, Disturbi fis-sensi, Newropatija periferali	Lewkoenċefalopatija tossika (rari hafna)
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	-	Żieda fid-dmugħ, Konguntivite, Irritazzjoni fl-ġhajnejn	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, Diplopja	Stenożi tal-kanal tad-dmugħ (rari), Disturbi fil-kornea (rari), Keratite (rari), Keratite ttikkjata (rari)
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	-	Vertigo, Uġiġħ fil-widnejn	

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-qalb</i>	-	-	Angina instabbli, Angina pectoris, Iskemija/infart mijokardjaku, Fibrillazzjoni atrijali, Arritmija, Takikardija, Takikardija tas-sinus, Palpitazzjonijiet	Fibrillazzjoni tal-ventrikolu (rari), Titwil tal-QT (rari), Torsade de pointes (rari), Bradikardija (rari), Vasospazmu (rari)
<i>Disturbi vaskulari</i>	-	Tromboflebite	Trombozi fil-vini tal-fond, Pressjoni għolja, Petekje, Fwawar, Kesha fl-idejn u s-saqajn	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	-	Qtugħ ta' nifs, Epistassi, Sogħla, Rinoreja	Embolizmu pulmonari, Pnewmotorax, Emoptisi, Ażżma, Qtugħ ta' nifs mal-eżerċizzju	
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Dijarea, Rimettar, Tqalligh, Stomatite, Uġigh addominali	Fsada gastrointestinali, Stitikezza, Uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome, Dispepsja, Gass, Ħalq xott	Sadd intestinali, Axxite, Enterite, Gastrite, Disfaġġja, Uġigh fil-parti t'isfel tal-addome, Osofagite, Skumdità addominali, Marda ta' rifluss gastroesofagali, Kolite, Demm fl-ippurgar	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Iperbilirubinemi ja, Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Suffeġra	Insuffiċjenza tal-fwied (rari), Epatite kolestatika (rari)

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 tal-idejn, Nefha fil-wiċċ, Purpura, Sindrome ta' reazzjoni fis-sit tar-radjażzjoni	<i>Lupus erythematosus</i> tal-ġilda (rari), Reazzjonijiet severi fil-ġilda bhas-Sindrome ta' Stevens-Johnson u Nekrolisi tossika tal-Epidermide (rari ħafna) (ara sezzjoni 4.4.)
<i>Disturbi muskuloskelettri ċi u tat-tessuti konnettivi</i>	-	Uġigh fl-estremittajiet, Uġigh fid-dahar, Artralġia	Nefha fil-ġogi, Uġigh fl-ghadam, Uġigh fil-wiċċ, Eghbusija muskuloskeletrika, Dgħufija muskolari	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka</i>	-	-	Idronefrozi, Inkontinenza tal-awrina, Ematurja, Nokturja, Żieda tal-kreatinina fid-demmm	
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	-	-	Emorraġija fil-vagina	
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Gheja, Astenja	Deni, Edima periferali, Thossok ma tiflahx, Uġigh fis-sider	Edima, Tertir, Marda bħall-influwenza, Rogħda, Żieda tat-temperatura tal-ġisem	

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

Capecitabine f'terapija kkombinata

It-Tabella 5 telenka l-ADR's assoċjati mal-użu ta' capecitabine flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli abbażi ta' *data* dwar is-sigurtà minn akar minn 3000 pazjent. L-ADR's huma miżjuda mal-grupp ta' frekwenza xieraq (Komuni ħafna jew Komuni) skont l-ogħla incidenza osservata f'xi wiehed mill-provi kliniċi maġġuri u huma miżjuda biss meta dawn kienu osservati **minbarra** daww osservati b'capecitabine bħala monoterapija jew osservati **fi grupp ta' frekwenza ogħla** meta mqabbel ma' capecitabine bħala monoterapija (ara tabella 4). L-ADR's mhux komuni rrappurtati għal capecitabine f'terapija kkombinata huma konsistenti mal-ADR's irrappurtati għal capecitabine bħala monoterapija jew irrappurtati għall-monoterapija bil-prodott mediċinali kkombinat (fil-letteratura u/jew fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott rispettiv).

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

Tabella 5 Sommarju tal-ADR relatati rrapportati f'pazienti ttrattati b'capecitabine fi trattamenti ikkombinat li kienu osservati **minbarra** dawk li deheru b'capecitabine bħala monoterapija jew li deheru **fi grupp ta' frekwenza oghla** meta mqabbel ma' capecitabine bħala monoterapija

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 tal-awrina, Kandidja orali, Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, Rinite, Influenza, ⁺ Infezzjoni, Herpes orali	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	⁺ Newtopenija, ⁺ Lewkopenija, ⁺ Anemija, ⁺ Deni newtopeniku, Tromboċitopenija	Depressjoni tal-mudullun, ⁺ Newtopenija 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>	Parasteżija, Disasteżija, Newropatija periferali, Newropatija periferali tas-sensi, Disgewżja, Uġiġh ta' ras	Newrotossiċità, Tregħid, Nevralġija, Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, Ipoestesija	
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	Żieda fid-dmugh	Disturbi fil-vista, Għajnejn tinħass xotta, Uġiġh fl-ghajnejn, Indeboliment fil-vista, Vista mċajpra	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	Tinnitus, Ipoakusis	
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	Fibrillazzjoni atrijali, Iskemija/infart kardijaku	
<i>Disturbi vaskulari</i>	Edima fir-riglejn, Pressjoni għolja, ⁺ Embolizmu u trombożi	Fwawar, Pressjoni baxxa, Kriżi ipertensiva, Fwawar, Infjammazzjoni fil-vini	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Uġiġh fil-grizmejn, Disasteżija tal-faringi	Sulluzzu, Uġiġh faringolarinġali, Disfonija	

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 gastrointestinali</i>	Stitikezza, Dispepsja	Emorraġija fl-apparat gastrointestinali ta' fuq, Ulċerazzjoni fil-halq, Gastrite, Distensjoni addominali, Marda ta' rifluss gastroesofagali, Uġiġh fil-halq, Disfaġija, Emorraġija mir-rektum, Uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, Disestesija orali, Parestesija orali, Ipoestesija, Skumdità addominali	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Funzjoni mhux normali tal-fwied	
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Alopeċja, Disturb fid-dwiefer	Iperidrosi, Raxx b'eritema, Urtikarja, Tegħreq hafna matul il-lejl	
<i>Disturbi muskuluskelettri ċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Mijaġġja, Artralġja, Uġiġh fl-estrematijiet	Uġiġh fix-xedaq, Spażmi fil-muskoli, Trismus, Indeboliment muskolari	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka</i>	-	Ematurja, Proteina fl-awrina, Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi, Disurja	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni (rari)
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Deni, Debbulizza, ⁺ Letarġja, Intolleranza għat-temperatura	Infjammazzjoni fil-mukoża, Uġiġh fid-dirġajn u/jew fir-riġlejn, Uġiġh, Rogħda ta' bard, Uġiġh fis-sider, Marda bħall-influenza, ⁺ Deni, Reazzjoni relatata mal-infużjoni, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Uġiġh fis-sit tal-infużjoni, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni	
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>	-	Kontużjoni	

⁺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 kkombinati magħgħuri.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

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

Għad-doża ta' 1250 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fil-ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimgħat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 53% sa 60% fil-provi ta' capecitabine bħala monoterapija (inklużi studji b'terapija awżiljarja f'kanċer tal-kolon, trattament ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum, u trattament tal-kanċer tas-sider) u kienet osservata frekwenza ta' 63% fil-grupp ta' capecitabine/docetaxel għat-trattament ta' kanċer metastatiku tas-sider. Għad-doża ta' 1000 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fil-ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimgħat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 22% sa 30% f'terapija kkombinata ta' capecitabine.

Meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'*data* minn aktar minn 4700 pazjent ittrattati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapiji differenti f'indikazzjonijiet multipli (kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, tal-istonku u tas-sider) uriet li HFS (kull grad) seħhet f'2066 (43%) pazjent wara hin medjan ta' 239 [CI ta' 95% 201, 288] ġurnata wara l-bidu tat-trattament b'capecitabine. Fl-istudji kollha kkombinati, il-kovarjati li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' żieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS: żieda fid-doża tal-bidu (grammi) ta' capecitabine, tnaqqis fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*kg), żieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimgħat, żieda fit-tul tat-trattament taħt studju (ġimgħat), żieda fl-età (b'żidiet ta' 10 snin), sess femminili, u stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG fil-linja bażi tajjeb (0 kontra ≥1).

Dijarea (ara sezzjoni 4.4):

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

Ir-riżultati ta' meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'*data* minn aktar minn 4700 pazjent ittrattati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kkombinati, il-kovarjati li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' żieda fir-riskju ta' żvilupp ta' dijarea: żieda fid-doża tal-bidu (grammi) ta' capecitabine, żieda fit-tul tat-trattament taħt studju (ġimgħat), żieda fl-età (b'żidiet ta' 10 snin), u sess femminili. Il-kovarjati li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' tnaqqis fir-riskju ta' żvilupp ta' dijarea: żieda fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*kg) u żieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimgħat.

Kardjotossicità (ara sezzjoni 4.4):

Barra mill-ADRs deskritti fit-tabelli 4 u 5, u abbażi tal-analiżi miġbura minn *data* dwar is-sigurtà klinika minn 7 provi kliniċi li kienu jinkludu 949 pazjent (2 provi kliniċi ta' fażi III u 5 ta' fażi II f'kanċer metastatiku tal-kolorektum u kanċer metastatiku tas-sider), l-ADRs li ġejjin, b'inċidenza ta' inqas minn 0.1%, kienu assoċjati mal-użu ta' capecitabine bħala monoterapija: kardjomijopatija, insuffiċjenza kardijaka, mewt għal għarrieda, u ekstrasistoli ventrikulari.

Enċefalopatija:

Barra mill-ADRs deskritti fit-tabelli 4 u 5, u abbażi tal-analiżi miġbura minn *data* dwar is-sigurtà klinika minn 7 provi kliniċi, enċefalopatija wkoll kienet assoċjata mal-użu ta' capecitabine bħala monoterapija b'inċidenza ta' inqas minn 0.1%.

Esponiment għal pilloli mfarrka jew maqsuma ta' capecitabine:

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2):

Analiżi ta' *data* dwar is-sigurtà f'pazjenti b'età ta' ≥60 sena ttrattati b'capecitabine bħala monoterapija u analiżi ta' pazjenti ttrattati b'terapija kkombinata ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel uriet żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 u 4 u ta' reazzjonijiet avversi serji relatati mat-trattament meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' <60 sena. Il-pazjenti b'età ta' ≥60 sena ttrattati b'capecitabine flimkien ma' docetaxel kellhom irtirar aktar kmieni mit-trattament minhabba reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' <60 sena.

Ir-riżultati ta' meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'*data* minn aktar minn 4700 pazjent ittrattati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kkombinati, żieda fl-età (b'żidiet ta' 10 snin) kienet assoċjata b'mod statistikament sinifikanti ma' żieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS u dijarea u ma' riskju mnaqqas ta' żvilupp ta' newtopenija.

Sess

Ir-riżultati ta' meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'*data* minn aktar minn 4700 pazjent ittrattati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kkombinati, sess femminili kien assoċjat b'mod statistikament

sinifikanti ma' żieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS u dijarea u ma' riskju mnaqqas ta' żvilupp ta' newtropenija.

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

Analizi ta' data dwar is-sigurtà f'pazjenti ttrattati b'capecitabine b'hala monoterapija (kanċer tal-kolorektum) b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi, uriet żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 u 4 relatati mat-trattament meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (36% f'pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliewi n=268, vs. 41% f'indeboliment ħafif n=257 u 54% f'indeboliment moderat n=59, rispettivament) (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment moderat fil-funzjoni tal-kliewi wrew żieda fir-rata ta' tnaqqis fid-doża (44%) vs. 33% u 32% f'pazjenti bl-ebda indeboliment jew b'indeboliment ħafif tal-kliewi, u żieda ta' rtirar kmieni mit-trattament (irtirar ta' 21% waqt l-ewwel żewġ ċikli) vs. 5% u 8% f'pazjenti bl-ebda indeboliment jew b'indeboliment ħafif tal-kliewi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: ċitostatiku (antimetabolita), Kodiċi ATC: L01BC06

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

Hemm evidenza li l-metaboliżmu ta' 5-FU fil-mogħdija anabolika 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 ukoll għall-inibizzjoni tas-sintesi tal-RNA u tal-proteini. Billi DNA u RNA huma essenzjali għad-diviżjoni u t-tkabbir taċ-ċelluli, l-effett tal-5-FU jista' jkun li johloq defiċjenza ta' thymidine li tikkawża tkabbir żbilanċjat u l-mewt ta' 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 mgħaġġla.

Kanċer fil-kolon u kanċer fil-kolorektum

Capecitabine b'hala monoterapija f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Data minn prova klinika ta' fażi III b'aktar minn ċentru wieħed, randomised u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer fil-kolon ta' stadju III (Dukes' C) tappoġġja l-użu ta' capecitabine għat-trattament awżiljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (Studju XACT; M66001). F'din il-prova, 1987 pazjent kienu randomised għat-trattament b'capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti

minn perjodu ta' waqfien ta' ġimġha u mogħti bħala ċikli ta' 3 ġimġhat għal 24 ġimġha) jew 5-FU u leucovorin (kors ta' Mayo Clinic: 20 mg/m² leucovorin fil-vini segwit minn 425 mg/m² 5-FU bolus fil-vini, mill-ewwel sal-hames jum, kull 28 jum għal 24 ġimġha). Capecitabine kien mill-inqas ekwivalenti għal 5-FU/LV IV fis-sopravivenza mingħajr marda fil-popolazzjoni skont il-protokoll (proporzjon ta' periklu 0.92; CI ta' 95% 0.80-1.06). Fil-popolazzjonijiet randomised kompletament, testijiet għad-differenza ta' capecitabine vs 5-FU/LV fis-sopravivenza mingħajr marda u fis-sopravivenza globali wrew proporzjonijiet ta' periklu ta' 0.88 (CI ta' 95% 0.77 – 1.01; p = 0.068) u 0.86 (CI ta' 95% 0.74 – 1.01; p = 0.060), rispettivament. Is-segwitu medjan fiż-żmien tal-analiżi kien ta' 6.9 snin. F'analizi Cox multivarjata, ippjanata minn qabel, intweriet is-superjorità ta' capecitabine meta mqabbel ma' 5-FU/LV bħala bolus. Il-fatturi li ġejjin kienu speċifikati minn qabel fil-pjan ta' analiżi statistika għall-inkluzjoni fil-mudell: età, żmien mill-kirurgija 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 marda (proporzjon ta' periklu 0.849; CI ta' 95% 0.739 - 0.976; p = 0.0212), kif ukoll għal sopravivenza totali (proporzjon ta' periklu 0.828; CI ta' 95% 0.705 - 0.971; p = 0.0203).

Terapija kkombinata f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Data minn prova klinika b'aktar minn ċentru wiehed, randomised u kkontrollata ta' fażi 3 f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III (Dukes' C) tappoġġja l-użu ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin (XELOX) għat-trattament awżiljarju ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (studju NO16968). F'din il-prova, 944 pazjent kienu randomised għal ċikli ta' 3 ġimġhat għal 24 ġimġha b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perjodu ta' waqfien ta' ġimġha) flimkien ma' oxaliplatin (130 mg/m² infużjoni fil-vini fuq medda ta' saġhtejn fl-ewwel ġurnata kull 3 ġimġhat); 942 pazjent kienu randomised għall-bolus 5-FU u leucovorin. Fl-analiżi primarja għal DFS fil-popolazzjoni ITT, XELOX intweri li huwa superjuri b'mod sinifikanti għal 5-FU/LV (HR=0.80, CI ta' 95%=[0.69; 0.93]; p=0.0045). Ir-rata ta' DFS ta' 3 snin kienet ta' 71% għal XELOX kontra 67% għal 5-FU/LV. L-analiżi għall-punt finali sekondarju ta' RFS tappoġġja dawn ir-riżultati b'HR ta' 0.78 (CI ta' 95%=[0.67; 0.92]; p=0.0024) għal XELOX kontra 5-FU/LV. XELOX wera tendenza lejn OS superjuri b'HR ta' 0.87 (CI ta' 95%=[0.72; 1.05]; p=0.1486) li tirriżulta fi tnaqqis ta' 13% fir-riskju ta' mewt. Ir-rata ta' OS ta' 5 snin kienet ta' 78% għal XELOX kontra 74% għal 5-FU/LV. Id-data dwar l-effikaċja hija bbażata fuq żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 59 xahar għal OS u 57 xahar għal DFS. Fil-popolazzjoni ITT, ir-rata ta' rtirar minhabba avvenimenti avversi kienet oġġla fil-grupp ta' terapija kkombinata b'XELOX (21%) meta mqabbla ma' dik tal-grupp ta' 5-FU/LV bħala monoterapija (9%).

Capecitabine bħala monoterapija f'kanċer metastatiku tal-kolorektum

Data minn żewġ provi kliniċi kkontrollati ta' fażi 3 iddisinjati b'mod identiku, b'aktar minn ċentru wiehed u randomised (SO14695; SO14796), tappoġġja l-użu ta' capecitabine għat-trattament tal-ewwel għażla ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. F'dawn il-provi, 603 pazjenti kienu randomised għat-trattament b'capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perjodu ta' ġimġha ta' waqfien tat-trattament u mogħti bħala ċikli ta' 3 ġimġhat). 604 pazjenti ġew randomised għat-trattament b'5-FU u leucovorin (kors ta' Mayo: 20 mg/m² leucovorin fil-vini segwit minn 425 mg/m² 5-FU bolus fil-vini, mill-ewwel sal-hames jum, kull 28 jum). Ir-rati oġġettivi tar-respons globali fil-popolazzjoni randomised kompletament (valutazzjoni tal-investigatur) kienu ta' 25.7% (capecitabine) vs. 16.7% (kors ta' Mayo); p <0.0002. Iż-żmien medjan sal-progressjoni kien ta' 140 jum (capecitabine) vs. 144 jum (kors ta' Mayo). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 392 jum (capecitabine) vs. 391 jum (kors ta' Mayo). Bhalissa, l-ebda data komparattiva ma hi disponibbli dwar capecitabine bħala monoterapija f'kanċer tal-kolorektum f'paragun ma' korsijiet ikkombinati tal-ewwel għażla.

Terapija kkombinata għat-trattament tal-ewwel għażla ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Data minn studju kliniku b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16966) tappoġġja l-użu ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin jew flimkien ma' oxaliplatin u bevacizumab għat-trattament tal-ewwel għażla ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. L-istudju kien fih żewġ partijiet: il-parti tal-bidu b'żewġ gruppi fejn 634 pazjent kienu randomised għal żewġ gruppi ta' trattament differenti, inkluz XELOX jew FOLFOX-4, u l-parti ta' 2x2 fatturi ta' wara fejn 1401 pazjent kienu randomised għal erba' gruppi ta' trattament differenti, inkluz XELOX flimkien

ma' placebo, FOLFOX-4 flimkien ma' placebo, XELOX flimkien ma' bevacizumab, u FOLFOX-4 flimkien ma' bevacizumab. Ara t-tabella 6 għall-korsijiet ta' trattament.

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

	Trattament	Doża tal-Bidu	Skeda
FOLFOX-4 jew FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² fil-vini sagħtejn	Oxaliplatin fl-Ewwel Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Leucovorin	200 mg/m ² fil-vini sagħtejn	Leucovorin fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² fil-vini bolus, segwit minn 600 mg/ m ² fil-vini 22 siegħa	Bolus/injezzjoni fil-vini ta' 5- fluorouracil, kull wieħed fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Placebo jew Bevacizumab	5 mg/kg fil-vini 30-90 minuta	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel FOLFOX- 4, kull ġimagħtejn
XELOX jew XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² fil-vini sagħtejn	Oxaliplatin fl-Ewwel Ġurnata, kull 3 ġimghat
	Capecitabine	1000 mg/m ² mill-ħalq darbtejn kuljum	Capecitabine mill-ħalq darbtejn kuljum għal ġimagħtejn (segwit minn ġimgha wahda mingħajr trattament)
	Placebo jew Bevacizumab	7.5 mg/kg fil-vini 30- 90 minuta	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel XELOX, kull 3 ġimghat
5-Fluorouracil: Injezzjoni bolus fil-vini immedjatament wara leucovorin			

F'paragun globali ntwerha li l-gruppi li fihom XELOX ma kinux 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 tiġi ttrattata (ara tabella 7). Ir-riżultati jindikaw li XELOX huwa ekwivalenti għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza globali (ara tabella 7). Paragun ta' XELOX flimkien ma' bevacizumab kontra FOLFOX-4 flimkien ma' bevacizumab kien analiżi esploratorja speċifikata minn qabel. F'dan il-paragun tas-sottogrupp ta' trattament, XELOX flimkien ma' bevacizumab kien simili meta mqabbel ma' FOLFOX-4 flimkien ma' bevacizumab f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (proporzjon ta' periklu 1.01; CI ta' 97.5% 0.84 - 1.22). Is-segwitu medjan fiż-żmien tal-analiżi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata kien ta' 1.5 snin; *data* minn analiżi wara sena oħra ta' segwitu hija inkluża wkoll fit-tabella 7. Madankollu, l-analiżi tal-PFS wara t-trattament ma kkonfermatx ir-riżultati tal-analiżi ġenerali tal-PFS u tal-OS: il-proporzjon ta' periklu ta' XELOX kontra FOLFOX-4 kien ta' 1.24 b'CI ta' 97.5% 1.07 - 1.44. Għalkemm analiżi tas-sensittività turi li differenza fl-iskeda tal-kors u fil-ħinijiet tal-istima tat-tumur ikollhom impatt fuq l-analiżi tal-PFS wara t-trattament, ma nstabitx spjegazzjoni kompleta għal dan ir-riżultat.

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

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

*EPP=popolazzjoni ta' pazjenti eliġibbli; **ITT=popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi trattata

Fi studju randomised u kkontrollat ta' fażi 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 għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. 820 pazjent kienu randomised biex jirċievu trattament sekwenzjali (n=410) jew trattament ikkombinat (n=410). Trattament sekwenzjali kkonsista minn capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) bħala trattament tal-ewwel għażla, irinotecan (350 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bħala trattament sekondarju, u taħlita ta' capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) ma' oxaliplatin (130 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bħala trattament terzjarju. It-trattament ikkombinat ikkonsista minn capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) flimkien ma' irinotecan (250 mg/m² fl-ewwel ġurnata) (XELIRI) bħala trattament tal-ewwel għażla u capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) flimkien ma' oxaliplatin (130 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bħala trattament sekondarju. Iċ-ċikli kollha ta' trattament ingħataw f'intervalli ta' 3 ġimgħat. Fit-trattament tal-ewwel għażla l-medjan tas-sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi trattata kien ta' 5.8 xhur (CI ta' 95% 5.1 - 6.2 xhur) għal capecitabine bħala monoterapija u 7.8 xhur (CI ta' 95% 7.0 - 8.3 xhur; p=0.0002) għal XELIRI. Madankollu dan kien assoċjat ma' inċidenza akbar ta' tossiċità gastrointestinali u newtopenija waqt trattament tal-ewwel għażla b'XELIRI (26% u 11% għal XELIRI u capecitabine bħala trattament tal-ewwel għażla 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 fil-ġranet 1 sa 14 ta' ċiklu ta' tliet ġimgħat flimkien ma' irinotecan 250 mg/m² fil-jum 1. Fl-akbar studju (BICC-C), il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu open label FOLFIRI (n=144), 5-FU bħala bolus (mIFL) (n=145) jew XELIRI (n=141) u barra dan kienu randomised biex jirċievu trattament double-blind b'celecoxib jew placebo. PFS medjana kienet ta' 7.6 xhur għal FOLFIRI, 5.9 xhur għal mIFL (p=0.004 għall-paragun ma' FOLFIRI), u 5.8 xhur għal XELIRI (p=0.015). OS medjana kienet ta' 23.1 xhur għal FOLFIRI, 17.6 xhur għal mIFL (p=0.09), u 18.9 xhur għal XELIRI (p=0.27). Pazjenti ttrattati b'XELIRI kellhom tossiċità gastrointestinali eċċessiva meta mqabbla ma' FOLFIRI (dijarea 48% u 14% għal XELIRI u FOLFIRI rispettivament).

Fl-istudju EORTC il-pazjent kienu randomised biex jirċievu open label FOLFIRI (n=41) jew XELIRI (n=44) b'randomisation addizzjonali għal trattament double-blind b'celecoxib jew placebo. Iż-żmien medjan ta' PFS u ta' sopravivenza globali (OS - *overall survival*) kienu iqsar għal XELIRI kontra FOLFIRI (PFS ta' 5.9 kontra 9.6 xhur u OS ta' 14.8 kontra 19.9 xhur), u barra dan kienu rrapportati rati eċċessivi ta' dijarea f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ta' XELIRI (41% XELIRI, 5.1% FOLFIRI).

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

Montagnani et al użaw ir-riżultati mit-tliet studji t'hawn fuq biex jipprovdu analiżi globali tal-istudji randomised li jqabblu korsijiet ta' trattament ta' FOLFIRI u XELIRI fit-trattament ta' mCRC. Tnaqqis sinifikanti fir-riskju ta' progressjoni kien assoċjat ma' FOLFIRI (HR, 0.76; CI ta' 95%, 0.62-0.95; P <0.01), riżultat parzjalment ikkawżat minn tolleranza baxxa għall-korsijiet ta' XELIRI użati.

Data minn studju kliniku randomised (Souglakos et al, 2012) li qabbel FOLFIRI + bevacizumab ma' XELIRI + bevacizumab ma wriet l-ebda differenza sinifikanti fil-PFS jew OS bejn it-trattamenti. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu FOLFIRI flimkien ma' bevacizumab (Grupp-A, n=167) jew XELIRI flimkien ma' bevacizumab (Grupp-B, n=166). Għall-Grupp B, il-kors ta' XELIRI uża capecitabine 1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata + irinotecan 250 mg/m² fl-ewwel ġurnata. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) medjana kienet ta' 10.0 u 8.9 xhur; p=0.64, is-sopravivenza globali kienet ta' 25.7 u 27.5 xhur; p=0.55 u r-rati ta' rispons kienu ta' 45.5 u 39.8%; p=0.32 għal FOLFIRI-Bev u XELIRI-Bev, rispettivament. Pazjenti ttrattati b'XELIRI + bevacizumab irrappurtaw inċidenza oġġla b'mod sinifikanti ta' dijarea, newtropenija bid-deni u reazzjonijiet tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn minn pazjenti ttrattati b'FOLFIRI + bevacizumab b'żieda sinifikanti fid-dewmien tat-trattament, tnaqqis fid-doża u twaqqif tat-trattament.

Data minn studju ta' fażi II, b'aktar minn centru wieħed, randomised u kkontrollat (AIO KRK 0604) tappoġġja l-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 800 mg/m² għal ġimagħtejn kull 3 ġimgħat flimkien ma' irinotecan u bevacizumab għat-trattament tal-ewwel għażla 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 segwiti minn perjodu mingħajr trattament ta' 7 ijiem), irinotecan (200 mg/m² bħala infużjoni ta' 30 minuta fil-jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bħala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta fil-jum 1 kull 3 ġimgħat); 127 pazjent kienu randomised għat-trattament b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perjodu mingħajr trattament ta' 7 ijiem), oxaliplatin (130 mg/m² bħala infużjoni ta' sagħtejn fil-jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bħala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta fil-jum 1 kull 3 ġimgħat). Wara tul medju ta' segwitu għall-popolazzjoni tal-istudju ta' 26.2 xhur, it-risponsi għat-trattament kienu kif jidher hawn taht:

Tabella 8

Riżultati ewlenin tal-effikaċja għall-istudju AIO KRK

	<i>XELOX + bevacizumab</i> <i>(ITT: N=127)</i>	<i>XELIRI mmodifikat +</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 mingħajr 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 mingħajr 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 kkombinata fit-trattament tat-tieni għażla ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Data minn studju kliniku b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16967) tappoġġja l-użu ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin għat-trattament tat-tieni għażla ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. F'din il-prova, 627 pazjent b'karċinoma metastatika tal-kolorektum li rċewew trattament minn qabel b'irinotecan flimkien ma' kors ta' fluoropyrimidine bħala trattament tal-ewwel għażla kienu randomised għat-trattament b'XELOX jew FOLFOX-4. Għall-iskeda ta' dożaġġ ta' XELOX u FOLFOX-4 (mingħajr iż-żieda ta' placebo jew bevacizumab), irreferi għat-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 tiġi trattata (ara tabella 9). Ir-riżultati jindikaw li XELOX huwa ekwivalenti għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza globali (ara tabella 9). Is-segwitu medjan fiż-żmien tal-analiżi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi trattata kien ta' 2.1 sena; *data* minn analiżi wara 6 xhur oħra ta' segwitu wkoll huma inklużi fit-tabella 9.

Tabella 9 Riżultati importanti tal-effikaċja għall-analiżi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' Studju NO16967

ANALIŻI PRIMARJA			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Popolazzjoni	Żmien Medjan sal-Avveniment (Ġranet)		HR (CI ta' 95%)
Parametru: Sopravivenza mingħajr Progressjoni			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parameter: Sopravivenza globali			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
6 XHUR OHRA TA' SEGWITU			
Popolazzjoni	Żmien Medjan sal-Avveniment (Ġranet)		HR (CI ta' 95%)
Parametru: Sopravivenza mingħajr Progressjoni			
PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parametru: Sopravivenza Globali			
PPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

*PPP=popolazzjoni skont il-protokoll; **ITT= popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi trattata

Kanċer avanzat tal-istonku

Data minn prova klinika ta' fażi III b'aktar minn ċentru wieħed, randomised u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer avanzat tal-istonku tappoġġja l-użu ta' capecitabine għat-trattament tal-ewwel għażla ta' kanċer avanzat tal-istonku (mL17032). F'din il-prova, 160 pazjent kienu randomised għat-trattament b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perjodu ta' waqfien ta' 7 ijiem) u cisplatin (80 mg/m² bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn kull 3 ġimgħat). Total ta' 156 pazjent kienu randomised għat-trattament b'5-FU (800 mg/m² kuljum, infużjoni kontinwa fl-ewwel sal-ħames jum kull 3 ġimgħat) u cisplatin (80 mg/m² bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum, kull 3 ġimgħat). Capecitabine flimkien ma' cisplatin ma' kienx inferjuri għal 5-FU flimkien ma' cisplatin f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni f'analizi skont il-protokoll (proporzjon ta' periklu 0.81; CI ta' 95% 0.63 - 1.04). Il-medjan tas-sopravivenza mingħajr progressjoni kien ta' 5.6 xhur (capecitabine + cisplatin) kontra 5.0 xhur (5-FU + cisplatin). Il-proporzjon ta' periklu għat-tul tas-sopravivenza (sopravivenza globali) kien simili għall-proporzjon ta' periklu tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (proporzjon ta' periklu 0.85; CI ta' 95% 0.64 - 1.13). Il-medjan tat-tul tas-sopravivenza kien ta' 10.5 xhur (capecitabine + cisplatin) kontra 9.3 xhur (5-FU + cisplatin).

Data minn studju ta' fażi III randomised u b'aktar minn ċentru wieħed li jqabbel capecitabine ma' 5-FU u oxaliplatin ma' cisplatin f'pazjenti b'kanċer avanzat tal-istonku tappoġġja l-użu ta' capecitabine bħala trattament tal-ewwel għażla ta' kanċer avanzat tal-istonku (REAL-2). F'dan l-istudju, 1002 pazjenti kienu randomised f'disinn fattorjali ta' 2x2 għal wieħed minn dawn l-erba' gruppi li ġejjin:

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

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

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

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

Meta-analizi ta' sitt provi kliniċi (studji SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) tappoġġja s-sostituzzjoni ta' 5-FU b'capecitabine fi trattament bħala monoterapija u kkombinat f'kanċer gastrointestinali. L-analizi miġbura tinkludi 3097 pazjent ittrattati b'korsijiet li fihom capecitabine u 3074 pazjent ittrattati b'korsijiet li fihom 5-FU. Iż-żmien medjan tas-sopravivenza globali kien ta' 703 ijiem (CI ta' 95%: 671; 745) f'pazjenti ttrattati b'korsijiet li fihom capecitabine u 683 jum (CI ta' 95%: 646; 715) f'pazjenti ttrattati b'korsijiet li fihom 5-FU. Il-proporzjon ta' periklu għas-sopravivenza globali kien ta' 0.94 (CI ta' 95%: 0.89; 1.00, p=0.0489) u jindika li korsijiet li fihom capecitabine mhumix inferjuri għall-korsijiet li fihom 5-FU.

Kanċer tas-sider:

Terapija kkombinata b'capecitabine u docetaxel f'kanċer tas-sider avvanzat lokalmment jew metastatiku

Data minn prova klinika waħda kkontrollata, b'aktar minn ċentru wieħed u randomised ta' fażi III, tappoġġja l-uża ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalmment jew metastatiku wara l-falliment ta' kimoterapija ċitotossika, li tinkludi anthracycline. F'din il-prova, 255 pazjent ġew randomised għat-trattament b'capecitabine (1250 mg/m^2 darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perjodu ta' ġimgħa ta' waqfien tat-trattament, u docetaxel 75 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). 256 pazjent kienu randomised għat-trattament b'docetaxel waħdu (100 mg/m^2 bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet oghla fil-grupp ta' trattament ikkombinat b'capecitabine u docetaxel ($p=0.0126$). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 442 jum (capecitabine + docetaxel) vs. 352 jum (docetaxel waħdu). Ir-rati oġġettivi tar-respons globali fil-popolazzjoni randomised kompletament (valutazzjoni tal-investigatur) kienu ta' 41.6% (capecitabine + docetaxel) vs. 29.7% (docetaxel waħdu); $p = 0.0058$. Iż-żmien għall-progressjoni tal-marda kien superjuri fil-grupp ta' trattament ikkombinat b'capecitabine u docetaxel ($p<0.0001$). Iż-żmien medjan sal-progressjoni kien ta' 186 jum (capecitabine + docetaxel) vs. 128 jum (docetaxel waħdu).

Capecitabine bħala monoterapija wara falliment ta' taxanes, kimoterapija li fiha anthracycline, u għal dawk li terapija b'anthracycline mhix indikata

Data minn żewġ provi kliniċi, b'aktar minn ċentru wieħed ta' fażi II tappoġġja l-użu ta' capecitabine bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti wara l-falliment ta' taxanes u kors ta' kimoterapija li fiha anthracycline jew għal dawk il-pazjenti li għalihom aktar terapija b'anthracycline mhix indikata. F'dawn il-provi, total ta' 236 pazjent kienu ttrattati b'capecitabine (1250 mg/m^2 darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwiti minn perjodu ta' waqfien tat-trattament ta' ġimgħa). Ir-rati oġġettivi tar-respons globali (valutazzjoni tal-investigatur) kienu ta' 20% (l-ewwel prova) u ta' 25% (it-tieni prova). Iż-żmien medjan sal-progressjoni kien ta' 93 u 98 jum. Is-sopravivenza medjana kienet ta' 384 u 373 jum.

L-indikazzjonijiet kollha:

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Xeloda 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' $502\text{-}3514 \text{ mg/m}^2$ /kuljum. Il-parametri ta' capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) u 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) imkejla 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 jnaqqas l-esponiment sistematiku għal 5-FU aktar minn proporzjonali mad-doża, minhabba farmakokinetika mhux lineari 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 mal-ikel inaqas ir-rata tal-assorbiment ta' capecitabine iżda jirriżulta biss f'effett minuri fuq l-AUC ta' 5'-DFUR, u fuq l-AUC tal-metabolit sussegwenti 5-FU. B'doża ta' 1250 mg/m² fl-14-il jum bl-ghoti wara t-tehid tal-ikel, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max} f' µg/mL) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 u 5.46 rispettivament. Il-hin sal-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T_{max} f' sigħat) kien ta' 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 u 3.34. Il-valuri tal-AUC_{0-∞} f' µg•siegħa/mL kienu ta' 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 u 36.3.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Capecitabine huwa immetabolizzat l-ewwel minn carboxylesterase epatika għal 5'-DFCR, li wara jinbidel fi 5'-DFUR minn cytidine deaminase, li jinsab prinċipalment fil-fwied u fit-tessuti bit-tumur. Wara sseħħ aktar attivazzjoni katalitika ta' 5'-DFUR minn thymidine phosphorylase (ThyPase). L-enzimi involuti fl-attivazzjoni katalitika jinstabu f'tessuti bit-tumur iżda wkoll f'tessuti normali, għalkemm is-soltu f'livelli aktar baxxi. Il-bijotrasformazzjoni enzimatika sekwenzjali ta' capecitabine għal 5-FU twassal għal koncentrazzjonijiet oghla f'tessuti bit-tumur. Fil-każ ta' tumuri tal-kolorektum, 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-kolorektum, il-proporzjon tal-koncentrazzjoni ta' 5-FU f'tumuri tal-kolorektum għal tessuti fil-qrib kienet ta' 3.2 (li kienet tvarja minn 0.9 għal 8.0). Il-proporzjon ta' koncentrazzjoni ta' 5-FU fit-tumur għal 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-kolorektum milli f'tessut normali fil-qrib. Skont studji immunoistokimiċi, jidher li l-biċċa l-kbira ta' thymidine phosphorylase jinstab f'ċelluli stromali tat-tumur.

5-FU jkompli jiġi kkatabolizzat mill-enzima 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 żieda fit-tossicità ta' capecitabine (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).

Eliminazzjoni

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

Terapija kkombinata

Studji ta' fażi I biex jivvalutaw l-effett ta' capecitabine fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel jew ta' paclitaxel u viċe versa 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.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Analizi farmakokinetika fuq il-popolazzjoni kienet magħmula wara t-trattament b'capecitabine f'505 pazjenti b'kanċer tal-kolorektum li ngħataw doża ta' 1250 mg/m² darbtejn kuljum. Is-sess, il-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi fil-fwied fil-linja bażi, Stat ta' Eżekuzzjoni ta' Karnofsky, bilirubin totali, albumina fis-serum, ASAT u ALAT ma kellhom l-ebda effett statistikament sinifikanti 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 hafif sa moderat tal-fwied minhabba metastasi fil-fwied, il-bijodisponibilità ta' capecitabine u l-esponiment għal 5-FU jistgħu jiżiedu meta mqabbla ma' pazjenti bl-ebda indeboliment tal-fwied. M'hemm l-ebda data farmakokinetika dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi: Abbażi ta' studju farmakokinetiku f'pazjenti bil-kanċer b'indeboliment hafif sa sever tal-kliwi, 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 nstabt li tinfluwenza l-esponiment sistemiku għal 5'-DFUR (żieda ta' 35% fl-AUC meta t-tneħħija tal-kreatinina tonqos b'50%) u għal FBAL (żieda ta' 114% fl-AUC meta t-tneħħija tal-kreatinina tonqos b'50%). FBAL huwa metabolit mingħajr attività kontra l-proliferazzjoni.

Anzjani: Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, li kienet tinkludi pazjenti b'firxa wiesgħa ta' etajiet (minn 27 sa 86 sena) u li kienet tinkludi 234 (46%) pazjent li kellhom 65 sena jew aktar, l-età m'għandha l-ebda influwenza fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR u 5-FU. L-AUC ta' FBAL żdiedet mal-età (żieda ta' 20% fl-età twassal għal żieda ta' 15% fl-AUC ta' FBAL). Din iż-żieda aktarx li hija minhabba tibdil fil-funzjoni tal-kliwi.

Fatturi etniċi: Wara l-ghoti mill-halq ta' 825 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum għal 14-il jum, pazjenti Ġappuniżi (n=18) kellhom C_{max} għal capecitabine madwar 36% aktar baxxa u AUC 24% aktar baxxa minn pazjenti Kawkasi (n=22). Pazjenti Ġappuniżi kellhom ukoll C_{max} għal FBAL 25% aktar baxxa u AUC 34% aktar baxxa minn pazjenti Kawkasi. Ir-rilevanza klinika ta' dawn id-differenzi mhijiex magħrufa. Ma seħhet l-ebda differenza sinifikant fl-esponiment għal metaboliti ohra (5'-DFCR, 5'-DFUR, u 5-FU).

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

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti, l-ghoti kuljum ta' capecitabine mill-halq lil xadini cynomolgus u ġrieden, ipprođu effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinali, limfatika u emopoetika, tipika għal fluoropyrimidines. Dawn it-tossiċitajiet kienu reversibbli. Tossiċità tal-gilda, ikkaratterizzata minn bidliet degenerattivi/riġressivi, kienet osservata b'capecitabine. Capecitabine kien nieqes minn tossiċitajiet epatiċi u tas-CNS. Tossiċità kardjovaskulari (eż. titwil tal-intervall tal-QT u tal-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/jum).

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

Waqt studji standard dwar il-fertilità, ġie osservat indeboliment fil-fertilità fi ġrieden femminili li kienu qed jingħataw capecitabine; madankollu, dan l-effett kien reversibbli wara perjodu mingħajr medicina. Barra minn hekk, waqt studju ta' 13-il ġimgħa, seħhew bidliet atrofiċi u degenerattivi 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, kienu osservati korrimment u mewt tal-embriju meta ntużaw doži qawwija, iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġeniċità.

Capecitabine ma kienx mutageniku *in vitro* għall-batterji (test ta' Ames) jew għal ċelluli mammiferi (analizi ta' mutazzjoni tal-ġeni tal-ħamster Ċiniż V79/HPRT). Madankollu, bħall-analogi ta' nucleoside oħra (jiġifieri, 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:

anhydrous lactose,
croscarmellose sodium,
hypromellose (3 mPa.s),
microcrystalline cellulose,
magnesium stearate.

Il-kisja tal-pillola:

hypromellose,
titanium dioxide,
iron oxide isfar,
iron oxide aħmar,
talc.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C, aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Folji tal-PVC/PVDC

Xeloda 150 mg pilloli miksija b'rita

Daqs tal-pakkett ta' 60 pillola miksija b'rita (6 folji ta' 10 pilloli)

Xeloda 500 mg pilloli miksija b'rita

Daqs tal-pakkett ta' 120 pillola miksija b'rita (12-il folja ta' 10 pilloli)

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Il-Ġermanja

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

EU/1/00/163/001

EU/1/00/163/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Frar 2001

Data tal-aħħar tiġdid: 09 ta' Frar 2006

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>.

ANNESS 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 EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Excella GmbH & Co. KG
Nuernberger Str. 12
90537 Feucht
Il-Ġermanja

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Il-Ġermanja

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

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

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

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

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xeloda 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 MNEJNJINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C, aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Il-Ġermanja

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

EU/1/00/163/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xeloda 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARAMILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xeloda 150 mg pilloli miksija b'rita
capecitabine

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xeloda 500 mg pilloli miksija b'rita
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg capecitabine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih wkoll anhydrous lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJNJINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C, aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Il-Ġermanja

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

EU/1/00/163/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xeloda 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARAMILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xeloda 500 mg pilloli miksija b'rita
capecitabine

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Xeloda 150 mg pilloli miksija b'rita

Xeloda 500 mg pilloli miksija b'rita

capecitabine

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Xeloda u għalxiex jintuża

Xeloda jappartieni għall-grupp ta' medicini msejja "medicini ċitostatiċi", li jwaqqfu t-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer. Xeloda fih capecitabine, li huwa nnifsu mhuwiex medicina ċitostatika. Huwa biss wara li jiġi assorbit mill-gisem li jinbidel f'medicina attiva kontra l-kanċer (aktar f'tessut tat-tumur milli f'tessut normali).

Xeloda jintuża fit-trattament ta' kanċer tal-kolon, tar-rektum, tal-istonku jew tas-sider.

Barra dan, Xeloda jintuża biex jipprevjeni okkorrenza ġdida ta' kanċer tal-kolon wara t-tneħħija kollha tat-tumur permezz ta' kirurġija.

Xeloda jista' jintuża waħdu jew flimkien ma' medicini oħra.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xeloda

Tihux Xeloda:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Xeloda

- jekk taf li għandek defiċjenza parzjali fl-attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)
- jekk għandek membru tal-familja li għandu defiċjenza parzjali jew totali tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)
- jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliwi
- jekk għandek jew kellek problemi bil-qalb (pereżempju taħbit tal-qalb irregolari jew uġiġħ fis-sider, xedaq u dahar li jinħass meta tagħmel sforz fiżiku u kkawżat minn problemi fil-fluss tad-demmm lejn il-qalb)
- jekk għandek mard tal-moħħ (pereżempju, kanċer li nfirex lejn il-moħħ, jew ħsara fin-nervituri (newropatija)
- jekk għandek żbilanċ fil-calcium (osservat fit-testijiet tad-demmm)
- jekk għandek id-dijabete
- jekk ma tistax iżżomm ikel jew ilma f'gismek minħabba tqalligh u rimettar sever
- jekk għandek dijarea
- jekk deidratat jew issir deidratat
- jekk għandek żbilanċ tal-joni fid-demmm tiegħek (żbilanċ fl-elettroliti, osservat fit-testijiet)
- jekk għandek storja ta' problemi fl-għajnejn għandu mnejn ikollok bżonn aktar monitoraġġ ta' għajnejk
- jekk għandek reazzjoni severa tal-ġilda.

Defiċjenza ta' DPD: defiċjenza ta' DPD hija kondizzjoni ġenetika li normalment ma tkunx assoċjata ma' problemi ta' saħħa jekk ma tihux ċertu mediċini. Jekk għandek defiċjenza ta' DPD u tiehu Xeloda, għandek riskju oġġla ta' effetti sekondarji severi (elenkati taħt sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli). Huwa rakkomandat li jsirlekk test għal defiċjenza ta' DPD qabel ma tibda t-trattament. Jekk m'għandek l-ebda attività tal-enzima, m'għandekx tiehu Xeloda. Jekk għandek attività mnaqqsa tal-enzima (defiċjenza parzjali), it-tabib tiegħek jista' jagħmillek riċetta għal doża mnaqqsa. Jekk għandek riżultati tat-test għal defiċjenza ta' DPD negattivi, xorta jista' jkollok effetti sekondarji severi u ta' periklu għall-ħajja.

Tfal u adolexxenti

Xeloda mhux indikat fit-tfal u l-adolexxenti. Tagħtix Xeloda lil tfal u adolexxenti.

Mediċini oħra u Xeloda

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

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

Jekk ħadt brivudine trid tistenna mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf brivudine qabel ma tibda tiehu capecitabine. Ara wkoll is-sezzjoni "Tihux Xeloda".

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

- mediċini għall-gotta (allopurinol),
- mediċini biex traqqaq id-demmm (coumarin, warfarin),
- mediċini għall-aċċessjonijiet jew għar-roġħda (phenytoin),
- interferon alpha,
- radjoterapija u ċertu mediċini użati għat-trattament tal-kanċer (folinic acid, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan),
- mediċini użati biex jittrattaw defiċjenza ta' folic acid.

Xeloda ma' ikel u xorb

Għandek tieħu Xeloda mhux aktar tard minn 30 minuta wara l-ikel.

Tqala u treddigh

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

M'għandekx tredda' jekk qed tieħdu Xeloda u għal gimagħtejn wara l-aħħar doża.

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Xeloda jista' jġieghlek thossok sturdut, imqalla' jew għajjen. Għalhekk huwa possibbli li Xeloda jista' jaffettwa l-abilità tiegħek li ssuq karozza jew li thaddem magni.

Xeloda fih anhydrous lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Xeloda fih sodium

Xeloda fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Xeloda

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

Xeloda għandu jiġi preskritt biss minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' medicini kontra l-kanċer.

It-tabib tiegħek se jippreskrivilek doża u kors ta' trattament li huwa adattat *għalik*. Id-doża ta' Xeloda hija bbażata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Din hija kkalkulata mit-tul u l-piż tiegħek. Id-doża tas-soltu għall-adulti hija ta' 1250 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem meħuda darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija). Żewġ eżempji huma pprovuti hawnhekk: persuna li għandha piż tal-ġisem ta' 64 kg u tul ta' 1.64 m għandha erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 1.7 m² u għandha tieħu 4 pilloli ta' 500 mg u pillola waħda ta' 150 mg darbtejn kuljum. Persuna li għandha piż tal-ġisem ta' 80 kg u tul ta' 1.80 m għandha erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 2.00 m² u għandha tieħu 5 pilloli ta' 500 mg darbtejn kuljum.

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

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

- Hu l-pilloli **filgħodu u filgħaxija** kif preskritt mit-tabib tiegħek.
- Hu l-pilloli fi żmien **30 minuta wara li tispiċċa l-ikel** (kolazzjon u ikla ta' filgħaxija) u **iblagħhom shaħ mal-ilma. Tfarraxx u taqsamx il-pilloli. Jekk ma tistax tibra' l-pilloli Xeloda shaħ, għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.**
- Huwa importanti li tieħu l-medicina kollha tiegħek kif preskritt mit-tabib tiegħek.

Normalment, pilloli Xeloda jittieħdu għal 14-il gurnata segwiti minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem (fejn ma jitteħdux pilloli). Dan il-perjodu ta' 21 gurnata huwa ċiklu wieħed ta' trattament.

Flimkien ma' mediċini oħra d-doża tas-soltu għall-aduti tista' tkun inqas minn 1250 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-gisem, u jista' jkollok bżonn tieħu l-pilloli fuq perjodu ta' ħin differenti (eż. kuljum, minghajr perjodu ta' waqfien).

Jekk tieħu Xeloda aktar milli suppost

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

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

Jekk tinsa tieħu Xeloda

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

Jekk tieqaf tieħu Xeloda

M'hemm l-ebda effetti sekondarji kkawżati minn waqfien tat-trattament b'capecitabine. F'każ li inti qed tuża sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem idderivati minn coumarin (li fihom eż. phenprocoumon), il-waqfien ta' capecitabine jista' jirrejkedi li t-tabib tiegħek jaġġusta d-doża tas-sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demem tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

WAQQAQ Xeloda minnufih u kkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehh xi wiehed minn dawn is-sintomi:

- **Dijarea:** jekk ikollok zieda ta' 4 episodji jew aktar ta' ppurgar 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 titlef l-apetit tiegħek, u l-ammont ta' ikel li tiekol kuljum huwa ħafna inqas minn dak tas-soltu.
- **Stomatite:** jekk ikollok uġiġh, ħmura, nefħa jew ulċeri f'ħalqek u/jew fi griżmejk.
- **Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn:** jekk ikollok uġiġh, nefħa, ħmura jew tingiż fl-idejn u/jew fis-saqajn.
- **Deni:** jekk ikollok temperatura ta' 38°C jew iżjed.
- **Infezzjoni:** jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni kkawżati minn batterja jew virus, jew organiżmi oħra.
- **Uġiġh fis-sider:** jekk ikollok uġiġh lokalizzat fiċ-ċentru tas-sider, speċjalment jekk dan isehh waqt eżerċizzju.
- **Sindrome ta' Steven-Johnson:** jekk ikollok raxx juġa' ta' lewn aħmar jew jagħti fil-vjola li jinfirx u nfafet u/jew leżjonijiet oħra jibdwu jidhru fil-membrani mukużi (eż. ħalq u xufftejn), b'mod partikolari jekk qabel kellek sensitività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorja (eż. bronkite) u/jew deni.
- **Anġjoedima:** Fittex għajnuna medika minnufih jekk tinnota kwalunkwe wiehed mis-sintomi li għejjin - jista' jkollok bżonn trattament mediku urġenti: Nefħa l-aktar tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-griżmejn li tagħmilha diffiċli biex tibla' jew tieħu n-nifs, ħakk u raxx. Dan jista' jkun sinjal ta' anġjoedima.

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

Jekk ikollok stomatite severa (ulċeri f'halqek u/jew fi griżmejk), infjammazzjoni tal-mukuża, dijarea, newtropenija (żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet), jew newrotossicità severi matul l-ewwel ċiklu tat-trattament, jista' jkollok defiċjenza ta' DPD (ara Sezzjoni 2: Twissijiet u prekawzjonijiet).

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

Minbarra t'hawn fuq, meta Xeloda jintuża waħdu, effetti sekondarji komuni ħafna li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 huma:

- uġiġħ 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 it-trattament b'Xeloda 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 waħda minn kull 10) jinkludu:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm jew ċelluli ħomor tad-demm (osservati f'testijiet)
- deidratazzjoni, telf ta' piż
- nuqqas ta' rqad (insomnja), depressjoni
- uġiġħ ta' ras, ħedla ta' nġhas, sturdament, sensazzjoni mhux normali fil-ġilda (sensazzjoni ta' tneħħim jew tingiż), bidliet fit-togħma
- irritazzjoni fl-għajnejn, żieda fid-dmugħ, ħmura fl-għajnejn (konguntivite)
- infjammazzjoni fil-vini (tromboflebite)
- qtugħ ta' nifs, fsada mill-imnieher, sogħla, imnieher inixxi
- ponot tad-deni jew infezzjonijiet oħra kkawżati minn herpes
- infezzjonijiet fil-pulmun jew fis-sistema respiratorja (eż. pnemonja jew bronkite)
- fsada mill-musrana, stitikezza, uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome, indigestjoni, gass żejjed, ħalq xott
- raxx tal-ġilda, telf ta' xagħar (alopecja), ħmura tal-ġilda, ġilda xotta, ħakk (pruritus), bidla fil-kulur tal-ġilda, telf tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda, disturb fid-dwiefer
- uġiġħ fil-gogi, jew fir-riġlejn u/jew fid-dirgħajn (estremitajiet), fis-sider jew fid-dahar
- deni, nefha fir-riġlejn u/jew dirgħajn, thossok ma tiflaħx
- problemi bil-funzjoni tal-fwied (osservati fit-testijiet tad-demm) u żieda 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 fl-imnieher u fil-gerżuma, infezzjonijiet mill-moffa (inkluż dawk tal-ħalq), influwenza, gastroenterite, axxess tas-sniien
- għoqiedi taħt il-ġilda (lipoma)
- tnaqqis fiċ-ċelluli tad-demm inkluż plejtlits, traqqiq tad-demm (osservat fit-testijiet)
- allergija
- dijabete, tnaqqis fil-potassium fid-demm, dgħufija kkawżata minn nuqqas ta' ikel sustanzjuż, żieda 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-nervituri (newropatija) u problemi bis-sensazzjoni
- vista mċajpra jew doppja

- vertigo, uġiġh fil-widnejn
- taħbit tal-qalb irregolari u palpitazzjonijiet (arritmija), uġiġh fis-sider u attakk ta' qalb (infart)
- emboli ta' demm fil-vini tal-fond, pressjoni għolja jew baxxa, fwawar, riġlejn u dirgħajn keshin (estremitajiet), ponot vjola fil-ġilda
- emboli tad-demm fil-vini tal-pulmun (emboliżmu pulmonari), kollass tal-pulmun, tisgħol id-demm, azzma, qtugħ ta' nifs meta tistrapazza
- ostruzzjoni fl-imsaren, ġabra ta' fluwidu fl-addome, infjammazzjoni tal-musrana ż-żgħira jew il-kbira, tal-istonku jew l-esofagu, uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, skumdità fl-addome, hruq ta' stonku (rifluss ta' ikel mill-istonku), demm fl-ippurgar
- suffeġra (il-ġilda u l-ġhajnejn jisfaru)
- ulċera jew nuffata fil-ġilda, reazzjoni tal-ġilda għad-dawl tax-xemx, il-pali tal-idejn jihmaru, nefha jew uġiġh fil-wiċċ
- nefha jew ebusija tal-ġogi, uġiġh fl-għadam, dgħufija jew ebusija fil-muskoli
- ġabra ta' fluwidu fil-kliwi, zieda fil-frekwenza tal-awrina matul il-lejl, inkontinenza, demm fl-awrina, zieda fil-kreatinina fid-demm (sinjal ta' disfunzjoni tal-kliwi)
- fsada mhux tas-soltu mill-vaġina
- nefha (edima), tkexkix ta' bard u tertir

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

- tidjiq jew imblukkar tal-kanal tad-dmugħ (stenosi tal-kanal tad-dmugħ)
- insuffiċjenza tal-fwied
- infjammazzjoni li twassal għal disfunzjoni jew imblukkar fis-sekrezzjoni tal-bili (epatite kolestatika)
- bidliet speċifiċi fl-elettrokardjogramma (titwil tal-QT)
- ċerti tipi ta' aritmija (inkluzi fibrillazzjoni tal-ventrikolu, torsade de pointes, u bradikardija)
- infjammazzjoni fl-ġhajnejn li tikkawża wġiġh fl-ġhajnejn u possibbilment problemi fil-vista
- infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja' ħomor bil-qoxra kkawzata minn marda fis-sistema immuni
- nefha l-aktar tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-gerżuma, ħakk u raxx (anġioedima)

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, fl-immieher, fil-ġenitali, fl-idejn, fis-saqajn u fl-ġhajnejn (għajnejn ħomor u minfuħin)

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi

tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Xeloda

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C, aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xeloda:

- Is-sustanza attiva hi capecitabine.
 - Xeloda 150 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 150 mg capecitabine
 - Xeloda 500 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 500 mg capecitabine
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: anhydrous lactose, croscarmellose sodium, hypromellose (3 mPa.s), microcrystalline cellulose, magnesium stearate (ara sezzjoni 2 "Xeloda fih anhydrous lactose u sodium").
 - Kisja tal-pillola: hypromellose, titanium dioxide, iron oxide isfar, iron oxide aħmar u talc.

Kif jidher Xeloda u l-kontenut tal-pakkett

Xeloda 150 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' lewn aħmar fl-isfar ċar, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ta' forma oblung bil-marka '150' fuq naħa waħda u 'Xeloda' fuq in-naħa l-oħra.

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

Xeloda 500 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' lewn aħmar fl-isfar, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, ta' forma oblung bil-marka '500' fuq naħa waħda u 'Xeloda' fuq in-naħa l-oħra.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Il-Ġermanja

Manifattur

Excella GmbH & Co. KG
Nuernberger Str. 12
90537 Feucht
Il-Ġermanja

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>.

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/>.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-TERMINI
TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

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

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

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

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal capecitabine is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom capecitabine mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom jiġu varjati.