

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

Capecitabine Accord 300 mg pilloli miksijin b'rita
Il-pilloli miksija b'rita huma pilloli miksijin b'rita ta' lewn abjad għal abjad fl-isfar, ta' forma oblunga, bikonvessi, b'tul ta' 14.6 mm u wisa' ta' 6.7 mm, imnaqqxa bin-numru '300' fuq naħa waħda u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Capecitabine Accord huwa indikat għall-kura ta':

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

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

- kura primarja ta' kanċer avvanzat fl-istonku f'taħlita ma' programm ta' kura ibbażat fuq il-platinu (ara sezzjoni 5.1).

- flimkien ma' docetaxel (ara sezzjoni 5.1) huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi anthracycline.

- kura li tittiehed waħidha għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' taxanes u ta' kors ta' kemjoterapija li jkun fih anthracycline, jew għal dawk il-pazjenti li għalihom ma jistax jitkompla l-użu ta' anthracycline.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

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

Pożoloġija

Pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 5.1)

Monoterapija

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

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

Terapija kombinata

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

F'terapija kombinata, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine għandha titnaqqas għal 800–1000 mg/m² meta mogħti darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, jew għal 625 mg/m² darbtejn kuljum meta mogħti b'mod kontinwu (ara sezzjoni 5.1). Għall-kombinazzjoni ma' irinotecan, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 800 mg/m² meta jinghata darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem ikkombinat ma' irinotecan 200 mg/m² f'jum 1. L-inkluzjoni ta' bevacizumab f'kors ta' kombinazzjoni ma kellha l-ebda effett fuq id-doża tal-bidu ta' capecitabine. Medikazzjoni minn qabel biex tinzamm idratazzjoni u effett kontra r-rimettar skond is-sommarju tal-karattersitiċi tal-prodott ta' cisplatin għandha tinbeda qabel l-ghotja ta' cisplatin għall-pazjenti li qed jirċievu taħlita ta' capecitabine flimkien ma' cisplatin. Għall-pazjenti li qed jirċievu t-taħlita ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin huwa rakkomandat medikazzjoni minn qabel b'anti-emetiċi skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' oxaliplatin.

Kura awżiljarja f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III hija rakkomandata għal tul ta' 6 xhur.

Kanċer tas-sider

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

Kalkulazzjonijiet tad-doża ta' Capecitabine Accord

Tabella 1 Kalkulazzjonijiet għad-doża stàndard jew imnaqqsa skond l-erja tas-superfċje tal-ġisem, għad-doża tal-bidu ta' capecitabine ta' 1250 mg/m²

	Livell ta' doża ta' 1250 mg/m² (darbtejn kuljum)					
	Doża kollha 1250 mg/m ²	Numru ta' pilloli ta' 150 mg, pilloli ta' 300 mg u/jew pilloli ta' 500 mg kull għotja (kull għotja għandha tingħata filgħodu u filgħaxija)			Doża mnaqqsa (75%) 950 mg/m ²	Doża mnaqqsa (50%) 625 mg/m ²
Erja tas- superfċje tal- ġisem (m ²)	Doża kull għotja (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doża kull għotja (mg)	Doża kull għotja (mg)
≤1.26	1500	-	-	3	1150	800
1.27 - 1.38	1650	1	-	3	1300	800
1.39 - 1.52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1.93 - 2.06	2500	-	-	5	1950	1300
2.07 - 2.18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2.19	2800	-	1	5	2150	1450

Tabella 2 Kalkulazzjonijiet għad-doża stàndard jew imnaqqsa skond l-erja tas-superfċje tal-ġisem, għad-doża tal-bidu ta' Capecitabine ta' 1000 mg/m²

	Livell ta' doża ta' 1000 mg/m² (darbtejn kuljum)					
	Doża kollha 1000 mg/m ²	Numru ta' pilloli ta' 150 mg, pilloli ta' 300 mg u/jew pilloli ta' 500 mg kull għotja (kull għotja għandha tingħata filgħodu u filgħaxija)			Doża mnaqqsa (75%) 750 mg/m ²	Doża mnaqqsa (50%) 500 mg/m ²
Erja tas- Superfċje tal- Ġisem (m ²)	Doża kull għotja (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doża kull għotja (mg)	Doża kull għotja (mg)
≤1.26	1150	1	-	2	800	600
1.27 - 1.38	1300	-	1	2	1000	600
1.39 - 1.52	1450	1	1	2	1100	750
1.53 - 1.66	1600	-	2	2	1200	800
1.67 - 1.78	1750	1	2	2	1300	800
1.79 - 1.92	1800	-	1	3	1400	900
1.93 - 2.06	2000	-	-	4	1500	1000
2.07 - 2.18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2.19	2300	-	1	4	1750	1100

Aġġustamenti tal-pożoloġija waqt il-kura

Generali

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

Capecitabine Accord 150 mg u 500 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

Capecitabine Accord 300 mg pilloli miksijin b'rita

Tabella 4 Skeda tat-tnaqqis fid-doża ta' capecitabine (ċiklu ta' 3 ġimghat jew kura kontinwa).

	Livell tad-doża 1250 mg/m ² (darbtejn kuljum)					
	Doża shiħa 1250 mg/m ²	Numru ta' pilloli ta' 150 mg, 300 mg pilloli u/jew 500 mg pilloli għal kull ghotja (kull ghotja għandha tingħata filgħodu u filgħaxija)			Doża mnaqqsa (75%) 950 mg/m ²	Doża mnaqqsa (50%) 625 mg/m ²
Erja tas-superfiċje tal-wieċ tal-ġisem (m ²)	Doża għal kull ghotja (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doża għal kull ghotja (mg)	Doża għal kull ghotja (mg)
≤1.26	1500	-	-	3	1150	800

1.27 - 1.38	1650	1	-	3	1300	800
1.39 - 1.52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1.93 - 2.06	2500	-	-	5	1950	1300
2.07 - 2.18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2.19	2800	-	1	5	2150	1450

*Skond il-Kriterji Komuni tat-Tossicità (verżjoni 1) tal-Grupp ta' Provi Kliniċi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Kanada (NCIC CTG), jew il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE) tal-Programm ta' Valutazzjoni tat-Terapija tal-Kanċer, Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti, verżjoni 4.0. Għas-sindrome tal-idejn-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 kkurati b'Capecitabine. Jekk valutazzjonijiet tal-laboratorju mhux ipprogrammati waqt ċiklu ta' kura juru li l-għadd tan-newtrofili waqa' taħt $1.0 \times 10^9/L$ jew jekk l-għadd tal-plejtlits jaqa' taħt $75 \times 10^9/l$, kura b'capecitabine għandha titwaqqaf.

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

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

Fil-bidu taċ-ċiklu tal-kura, jekk ikun indikat dewmien fil-kura għal Capecitabine jew għas-sustanza(i) l-oħra, l-għotja tas-prodotti mediċinali kollha għandha tiġi ttardjata sakemm jintlaħqu il-htigijiet għal bidu mill-ġdid tal-prodotti mediċinali kollha.

Waqt ċiklu ta' kura għal dawk it-tossicitajiet ikkunsidrati mit-tabib li qed jikkura li mhux relatati ma' Capecitabine, Capecitabine għandu jitkompla u d-doża tas-sustanza l-oħra għandha tiġi agġustata skond it-Tagħrif xieraq ta' kif Tippreskrivi.

Jekk is-sustanza(i) l-oħra ser ikollhom jiġu mwaqqfa għal kollox, kura b'Capecitabine tista' titkompla meta jintlaħqu l-htigijiet għal bidu mill-ġdid ta' Capecitabine.

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

Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossicitajiet meta Capecitabine Accord jintuża kontinwament f'tahlita ma' prodotti mediċinali oħra

Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossicitajiet meta Capecitabine jintuża kontinwament f'tahlita ma' prodotti mediċinali oħra għandhom isiru skond Tabella 3 fuq għal Capecitabine u skond is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott xieraq tal-prodott(i) mediċinali l-ieħor/l-oħrajn.

Agġustamenti fil-pożoloġija għall-popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment tal-kliewi:

Capecitabine huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina taħt 30 ml/min [Cockcroft u Gault] fil-linja bażi). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina ta' $30\text{-}50 \text{ ml/min}$ fil-linja bażi) hija ikbar meta mqabba mal-popolazzjoni totali. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja

baži, tnaqqis fid-doża ta' 75% għal doża tal-bidu ta' 1250 mg/m² huwa rakkomandat. F'pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja baži, m'hemm bżonn ta' l-ebda tnaqqis fid-doża għad-doża tal-bidu ta' 1000 mg/m². F'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina ta' 51-80 ml/min fil-linja baži) mhux rakkomandat li jsir l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu. Sorveljanza bir-reqqa u interruzzjoni fil-pront tal-kura huwa rakkomandat f'każ li l-pazjent isofri minn episodju avversi ta' grad 2, 3 jew 4 waqt il-kura u d-doži li jmissu għandhom jiġu aġġustati kif indikat f'Tabella 3 aktar 'l fuq. Jekk waqt il-kura t-tneħħija tal-krejinina kkalkulata tonqos għall-valur ta' inqas minn 30 ml/min, Capecitabine Accord għandu jitwaqqaf. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża għall-indeboliment fil-kliewi japplikaw kemm għal kura li tittiehed waħidha u kif ukoll f'użu flimkien ma' mediċini oħra (ara wkoll Sezzjoni "Anzjani" aktar 'l isfel).

Anzjani

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika:

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Capecitabine Accord pilloli miksijin b'rita għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma fi żmien 30 minuta wara ikla.

Pilloli Capecitabine Accord m'għandhomx jiġu mfarrka jew maqsuma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Passat mediku ta' reazzjonijiet serji u mhux mistennija għat-terapija bi fluoropyrimidine,
- Sensittività eċċessiva għal capecitabine, jew għal xi eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għal fluorouracil,
- Defiċjenza totali magħrufa ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ara sezzjoni 4.4).
- Waqt it-tqala u t-treddiġh,
- F'pazjenti b'lewkopenja, newtrogenja, jew tromboċitopenja severa,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina taħt 30 ml/min),
- Trattament reċenti jew fl-istess waqt bi brivudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5 għall-interazzjoni bejn mediċina u oħra),
- Jekk jeżistu kontraindikazzjonijiet għal xi prodotti mediċinali fil-programm ta' tahlita, dak il-prodott mediċinali ma għandux jintuża.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossicitajiet li jillimitaw id-doża

Tossicitajiet li jillimitaw id-doża jinkludu dijarea, uġiġh addominali, tqalligh, stomatite u s-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u fis-saqajn, eritrodisasteżija palmari-plantari). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi huma riversibbli u ma jehtieġux interruzzjoni permanenti tat-terapija, għalkemm jista' jkun hemm bżonn li xi doži jiġu miżmuma jew imnaqqsa.

Dijarea

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

Deidratazzjoni

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

Sindrome tal-idejn u s-saqajn

Is-sindrome tal-idejn u s-saqajn magħruf ukoll bħala reazzjoni tal-ġilda ta' l-idejn u s-saqajn jew eritrodisasteżija palmari-plantari jew eritema akrali kkaġunata mill-kemjoterapija.

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

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

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

Kardjotossicità

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

Ipo- jew iperkalcimja

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

Mard tas-sistema nervuża ċentrali jew periferali

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

Dijabete mellitus jew disturbi fl-elettroliti

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

Antikoagulazzjoni b'derivattiv ta' coumarin

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

Brivudine

Brivudine m'għandux jinghata 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' għoti aċċidentali ta' brivudine lil pazjenti li qed jiġu ttrattati b'capecitabine, għandhom jittieħdu miżuri effettivi biex titnaqqas it-tossiċità ta' capecitabine. Huwa rrakkomandat dħul immedjat l-isptar. Għandhom jinbdew il-miżuri kollha biex jiġu evitati infezzjonijiet sistemici u deidratazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Fin-nuqqas ta' informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, l-użu ta' capecitabine għandu jiġi osservat b'attenzjoni f'pazjenti li l-fwied tagħhom ma jaħdimx normali b'mod ħafif għal moderat, mingħajr ma jinghata każ tal-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi tal-fwied. L-ġhoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott f'każ li sseħħ żjieda fil-livelli ta' bilirubin ta' >3.0 x ULN relatata mal-kura jew żjieda fil-livell ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) ta' > 2.5 x ULN relatata mal-kura. Il-kura b'capecitabine li tittieħed waħidha tista' titkompla meta l-bilirubin jonqos għal ≤ 3.0 x ULN jew l-aminotransferases epatici jitnaqqsu għal ≤ 2.5 x ULN.

Indeboliment tal-kliewi

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

Defiċjenza ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD):

L-attività ta' DPD tillimita r-rata fil-kataboliżmu ta' 5-fluorouracil (ara Sezzjoni 5.2). Għalhekk pazjenti b'defiċjenza ta' DPD għandhom riskju akbar ta' tossiċità marbuta ma' fluoropyrimidines, inkluż pereżempju stomatite, dijarea, infjammazzjoni tal-mukuża, newtopenija u newrotossiċità. Tossiċità marbuta ma' deficijenza ta' DPD normalment isseħħ matul l-ewwel ċiklu tat-trattament jew wara zieda fid-doża.

Defiċjenza totali ta' DPD

Defiċjenza totali ta' DPD hija rari (0.01-0.5% tal-Kawkasi). Pazjenti b'defiċjenza totali ta' DPD huma f'riskju kbir ta' tossiċità li tkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali u m'għandhomx jinghataw trattament bi Capecitabine Accord (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-tossicità. 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' tossicità serja, id-doži ta' wara jistgħu jiżdiedu b'monitoraġġ b'attenzjoni.

Ittestjar għal defiċjenza ta' DPD

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

Karatterizzazzjoni ġenotipika tad-defiċjenza ta' DPD

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

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

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

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

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

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

Karatterizzazzjoni tal-fenotip tad-defiċjenza ta' DPD

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

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

Komplikazzjonijiet oftalmoloġiċi

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

Reazzjonijiet severi fil-ġilda:

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

Eċċipjenti

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

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

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

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

Brivudine:

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

Antikoagulanti derivattivi ta' coumarin

Bdil fil-parametri tal-koagulazzjoni u/jew fil-fsada ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jiehdu capecitabine waqt kura b'antikoagulanti derivattivi ta' coumarin, bħal warfarin u phenprocoumon. Dawn ir-reazzjonijiet seħħew f'temp ta' diversi granet u sa diversi xhur wara l-bidu tat-terapija b'capecitabine u, fi ftit każijiet, fi żmien xahar wara li capecitabine twaqqaf. Fi studju kliniku farmakokinetiku dwar l-interazzjonijiet, wara doża waħda ta' 20 mg ta' warfarin, il-kura b'capecitabine żiedet l-AUC ta' S-warfarin b'57% b'żjieda ta' 91% fil-valur ta' l-INR. Billi l-metaboliżmu ta' R-warfarin ma kienx affettwat, dawn ir-riżultati jindikaw li capecitabine jnaqqas l-attività ta' isoenzima 2C9, iżda m'għandu l-ebda effect fuq l-isoenzimi 1A2 u 3A4. Pazjenti li qed jiehdu antikoagulanti derivattivi ta' coumarin flimkien ma' capecitabine, għandhom jiġu osservati regolarment għal tibdil fil-parametri tal-koagulazzjoni tagħhom (PT jew INR) u d-doża ta' l-antikoagulanti aġġustata kif suppost.

Phenytoin

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

Folinic acid/folic acid

Studju ta' taħlita b'capecitabine u folinic acid indika li folinic acid m'għandu l-ebda effect maġġuri fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu. Madankollu, folinic acid għandu effect fuq il-farmakodinamika ta' capecitabine u t-tossicità tiegħu tista' tiġi msahħa minn folinic acid: id-doża massima tollerata (MTD) ta' capecitabine waħdu bl-użu ta' kors intermittenti huwa ta' 3000 mg/m² kuljum fil-waqt 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-tossicità msahħa tista' tkun rilevanti meta

wiehed jaqleb minn 5-FU/LV għall-kors b'capecitabine. Dan jista' jkun rilevanti wkoll b'supplimentazzjoni ta' folic acid għal deficijenza ta' folate minhabba x-xebħ bejn folinic acid u folic acid.

Antaċidi

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

Allopurinol

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

Interferon alfa

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

Radjuterapija

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

Oxaliplatin

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

Bevacizumab

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

Interazzjoni ma' l-ikel

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li qed jirċievu kura b'capecitabine. Jekk il-pazjenta toħroġ 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-tossicità ġenetika, il-pazjenti rġiel bi sħab nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal 3 xhur wara l-aħħar doża ta' capecitabine.

Tqala

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

Treddiġh

Mhuwiex magħruf jekk capecitabine jidher fil-halib tas-sider uman. Ma twettaq l-ebda studju biex jiġi evalwat l-impatt ta' capecitabine fuq il-produzzjoni tal-halib u l-preżenza tiegħu fil-halib tas-sider tal-bniedem. Fi għrieden li kienu qed jreddgħu, ammonti konsiderevoli ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu nstabu fil-halib. Peress li l-potenzjal ta' ħsara għat-tarbija mredda' mhuwiex magħruf, it-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'capecitabine u għal għimma għajnejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

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

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

ADRs ikkunsidrati mill-investigatur bħala possibbilment, probabbilment jew remotament relatati ma' l-għoti ta' capecitabine huma mnizzla f'Tabella 5 għal capecitabine mogħti bħala monoterapija u f'Tabella 6 għal capecitabine mogħti flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli. Il-kategoriji li ġejjin huma wżati biex jikklassifikaw l-ADRs skond il-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-ADRs għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Monoterapija b'Capecitabine

Tabella 5 telenka l-ADRs assoċjati ma' l-użu ta' capecitabine bħala monoterapija ibbażati fuq analiżi globali ta' tagħrif dwar is-sigurtà minn tliet studji maġġuri li kienu jinkludu aktar minn 1900 pazjent (studji M66001, SO14695, u SO14796). L-ADRs huma miżjuda mal-grupp ta' frekwenza xieraq skond l-inċidenza totali mill-analiżi globali.

Tabella 5 Sommarju ta' l-ADRs relatati rrapportati f' pazjenti kkurati b' monoterapija ta' capecitabine

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna Kull grad	Komuni Kull grad	Mhux Komuni Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Infezzjoni virali ta' l-Herpes, Nasofaringite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju t' isfel	Sepsis, Infezzjoni fl-apparat ta' l-awrina, Cellulite, Tonsillite, Faringite, Kandidajasi orali, Influenza, Gastroenterite, Infezzjoni mill-moffa, Infezzjoni, Axxess f' sinna	
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</i>	-	-	Lipoma	
<i>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</i>	-	Newtrogenija, Anemija	Newtrogenija bid-deni, Panċitopenija, Granuloċitopenija, Tromboċitopenija, Lewkopenija, Anemija emolitika, Proporzjon normalizzat Internazzjonali (INR) miżjud/Ħin ta' Prothrombin imtawwal	
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	-	Sensittività eċċessiva	Angjoedema
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Anoreksja	Deidratazzjoni, Tnaqqis fil-piż	Dijabete, Ipokalimja, Disturbi fl-aptit, Nutrizzjoni hażina, Ipertrigliceridemija	
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	-	Nuqqas ta' rqaq, Depressjoni	Stat ta' konfużjoni, Attakk ta' paniku, Burdata depressa, Tnaqqis fil-libido	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	-	Ugigh ta' ras, Letargija, Sturdament, Parasteżija, Disgewsja	Afasja, Nuqqas tal-memorja, Ataxja, Sinkope, Disturbi fil-bilanċ, Disturbi fis-sensi, Newropatija periferali	Lewkoencefalopatija tossika (rari hafna)

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna Kull grad	Komuni Kull grad	Mhux Komuni Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	-	Żjieda fid-dmugħ, Konguntivite, Irritazzjoni fl-ghajnejn	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, Diplopja	Stenozi tal-kanal tad-dmugħ (rari), Disturbi fil-kornea (rari), keratite (rari), keratite ttikkjata (rari)
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	-	Vertigo, Ugiġh fil-widnejn	
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	-	Angina instabbli, Angina pectoris, Iskemija/infart mijokardjali, Fibrillazzjoni atrijali, Arritmija, Takikardija, Takikardija tas-sinus, Palpitazzjonijiet	Fibrillazzjoni tal-ventrikolu (rari), Titwil ta' QT (rari), Torsade de pointes (rari), Bradikardija (rari), Vazospażmu (rari)
<i>Disturbi vaskulari</i>	-	Tromboflebite	Trombozi fil-vini l-kbar, Ipertensjoni, Petekje, Fwawar, Kesħa fil-periferi	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	-	Qtuġh ta' nifs, Epistassi, Soghla, Rinorreja	Embolizmu pulmonari, Pnewmotorax, Emoptisi, Azzma, Qtuġh ta' nifs ma' l-eżerċizzju	
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Dijarea, Rimettar, Tqalligħ, Stomatite, Ugiġh addominali	Fsada gastro-intestinali, Stitikezza, Ugiġh fil-parti ta' fuq ta' l-addome, Dispepsja, Gass, Ħalq xott	Sadd intestinali, Axxite, Enterite, Gastrite, Disfaġija, Ugiġh fil-parti t'isfel ta' l-addome, Osofaġite, Skumdità addominali, Marda ta' rifluss gastro-osofaġali, Kolite, Demm fl-ippurgar	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Iperbilirubinemija, Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Suffeġra	Insuffiċjenza tal-fwied (rari), Epatite kolestatika (rari)

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna Kull grad	Komuni Kull grad	Mhux Komuni Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis- Suq)
<i>Disturbi fil- gilda u fit- tessuti ta' taht il-gilda</i>	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari**	Raxx, Alopecja, Eritema, Ġilda xotta, Hakk, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda, Raxx makulari, Tqaxxir tal-ġilda, Dermatite, Disturbi fil-pigmentazzjoni, Disturbi fid-dwiefer	Nuffata, ulċeri fil-ġilda, Raxx, Urtikarja, Reazzjoni ta' fotosensittività, Eritema ta' l-idejn, Nefha fil-wiċċ, Purpura, sindrome ta' tifikira tar-radjażzjoni	<i>Lupus erythematosus</i> tal-ġilda (rari), Reazzjonijiet severi fil-ġilda bħas-Sindrome ta' Stevens-Johnson u Nekrolisi tossika tal-Epidermide (rari hafna) (ara sezzjoni 4.4.)
<i>Disturbi muskolu- skeletrali u tal- connective tissue</i>	-	Ugigh fl-estremittajiet, Ugigh fid-dahar, Artralġja	Nefha fil-ġogi, Ugigh fl-għadam, Ugigh fil-wiċċ, Eghbusija muskolu-skeletrali, Dghjufija muskolari	
<i>Disturbi fil- kliweji u fis- sistema urinarja</i>	-	-	Idronefrozi, Inkontinenza ta' l-awrina, Ematurja, Nokturja, Żjieda tal-kreatinina fid-dem	
<i>Disturbi fis- sistema riproduttiva u fis-sider</i>	-	-	Emorragija fil-vagina	
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>	Għeja, Astenja	Deni, Edima periferali, Thossok ma tiflaħx, Ugigh fis-sider	Edima, Tertir, Marda bħall-influwenza, Rogħda, Żjieda tat-temperatura tal-ġisem	

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

Capecitabine f'terapija ta' taħlita

Tabella 6 telenka l-ADRs assoċjati ma' l-użu ta' capecitabine f'taħlita ma' korsijiet ta' kimoterapija differenti f'indikazzjonijiet multipli ibbażati fuq tagħrif dwar is-sigurtà minn akar minn 3000 pazjent. L-ADRs huma miżjuda mal-grupp ta' frekwenza xieraq (Komuni hafna jew Komuni) skond l-ogħla inċidenza osservata f'xi wiehed mill-provi kliniċi maġġuri u huma miżjuda biss meta huma kienu osservati **minbarra** dawk li deħru b' monoterapija ta' capecitabine jew li deħru fi **grupp ta' frekwenza aktar għolja** meta mqabbel ma' monoterapija ta' capecitabine (ara Tabella 5). ADRs mhux komuni rrapportati għal capecitabine f'terapija kombinata huma konsistenti ma' l-ADRs irrapportati għall-monoterapija b' capecitabine jew irrapportati għall-monoterapija bil-prodott mediċinali kombinat (fil-letteratura u/jew sommarju tal-karatterisitiċi tal-prodott rispettiv).

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

Tabella 6 Sommarju ta' l-ADRs relatati rrapportati f' pazjenti kkurati b' capecitabine f' kura ta' tahlita li kienu osservati **minbarra** dawk li deheru b' monoterapija ta' capecitabine jew li deheru fi **grupp ta' frekwenza aktar gholja** meta mqabbel ma' monoterapija ta' capecitabine

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna Kull grad	Komuni Kull grad	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)	
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Herpes zoster, Infezzjoni fl-apparat ta' l-awrina, Kandidajasi orali, Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, Rinite, Influenza, +Infezzjoni, Herpes orali		
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	+Newtrogenija, +Lewkopenija, +Anemija, +Deni newtrogeniku, Tromboċitopenija	Depressjoni tal-mudullun, +Newtrogenija bid-deni		
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	Sensittività eċċessiva		
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Tnaqqis fl-aptit	Ipokalimja, Iponatrimja, Ipomagnesimja, Ipokalċimja, Iperglicemija		
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	-	Disturbi fl-irqad, Ansjetà		
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Parasteżija, Disasteżija, Newropatija periferali, Newropatija sensorjali periferali, Disgewżja, Uġiġh ta' ras	Newrotossicità, Tregħid, Nevralġija, Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, Ipoestesija		
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	Żjieda fid-dmugħ	Disturbi fil-vista, Ġhajn tinħass xotta, Uġiġh fl-ġhajn, Indeboliment fil-vista, Vista mċajpra		
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	Tinnitus, Ipoakusis		
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	Fibrillazzjoni atrijali, Iskemija/infart kardijaku		

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 vaskulari</i>	Edima fir-riglejn, Pressjoni għolja, +Embolizmu u tromboži	Fwawar, Pressjoni baxxa, Križi ipertensiva, Fwawar, Infjammazzjoni fil-vini		
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Ugħigh fil-griżmejn, Disasteżija tal-faringi	Sulluzzu, Ugħigh faringolarinġali, Disfonija		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Stitikezza, Dispepsja	Emorragija fl-apparat gastro-intestinali ta' fuq, Ulcerazzjoni fil-ħalq, Gastrite, Distensjoni addominali, marda tar-rifluss gastro-osofofagali, Ugħigh fil-ħalq, Disfaġija, Emorragija mir-rektum, Ugħigh fil-parti t'isfel ta' l-addome, Disestesija orali, parestesija orali, Ipoestesija, Skomdu addominali		

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna Kull grad	Komuni Kull grad	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Funzjoni epatika mhux normali		
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Alopecja, Disturb fid-dwiefer	Iperidrosi, Raxx b'eritema, Urtikarja, Tgħereq ħafna matul il-lejl		
<i>Disturbi muskolu-skelettrali u tal-connective tissue</i>	Mijaġġja, Artralġja, Uġiġħ fl-estremittajiet	Uġiġħ fix-xedaq, Spażmi fil-muskoli, Trismus, Indeboliment muskolari		
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	-	Ematurja, Proteina fl-awrina, Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi, Disurja	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni (rari)	
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Deni, Debbulizza, +Letarġija, Intolleranza għat-temperatura	Infjammazzjoni fil-mukoża, Uġiġħ fid-dirgħajn jew/u fir-riglejn, Uġiġħ, Rogħda ta' bard, Uġiġħ fis-sider, Marda bħall-infulwenza, +Deni, Reazzjoni relatata ma' l-infuzjoni, Reazzjoni fis-sit ta' l-injezzjoni, Uġiġħ fis-sit ta' l-infuzjoni, Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni		
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>	-	Kontużjoni		

+Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq ADRs ta' kull grad. Għal termini mmarkati b'"+", l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq ADRs ta' grad 3-4. L-ADR's huma miżjuda skond l-oġġla incidenza osservata f'wieħed mill-provi ta' tahlita maġġuri.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

Għad-doża ta' 1250 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimġhat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 53% sa 60% fil-provi ta' monoterapija b'capecitabine (inkluż studji b'terapija awziljarja f'kanċer tal-kolon, kura ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum, u kura tal-kanċer tas-sider) u kienet osservata frekwenza ta' 63% fil-grupp ta' capecitabine/docetaxel għall-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider. Għad-doża ta' 1000 mg/m² capecitabine darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimġhat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 22% sa 30% f'terapija kombinata ta' capecitabine.

Meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'taġħrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapiji differenti f'indikazzjonijiet

multipli (kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, ta' l-istonku u tas-sider) wriet li HFS (kull grad) seħħet f'2066 (43%) pazjent wara ħin medjan ta' 239 [95% CI 201, 288] ġurnata wara l-bidu tal-kura b'capecitabine. Fl-istudji kollha kombinati, l-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS: żjieda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, tnaqqis fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*kg), żjieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimgħat, żjieda fit-tul ta' kura taħt studju (ġimgħat), żjieda fl-età (b'żjidiet ta' 10 snin), sess femminili, u ECOG *performance status* fil-linja bażi tajjeb (0 kontra ≥ 1).

Dijarea (ara sezzjoni 4.4)

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

Ir-riżultati ta' meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, l-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' dijarea: żjieda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, żjieda fit-tul ta' kura taħt studju (ġimgħat), żjieda fl-età (b'żjidiet ta' 10 snin), u sess femminili. Il-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' tnaqqis fir-riskju ta' żvilupp ta' dijarea: żjieda fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1*) u żjieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimgħat.

Kardjotossicità (ara sezzjoni 4.4)

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

Enċefalopatiya

Barra mill-ADRs deskritti fit-Tabelli 4 u 5, u bbażat fuq analiżi globali minn tagħrif kliniku dwar is-sigurtà minn 7 provi kliniċi, enċefalopatiya wkoll kienet assoċjata ma' l-użu ta' capecitabine bħala monoterapija b'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, nefha fl-għajnejn, raxx tal-ġilda, uġiġħ ta' ras, parestesija, dijarea, tqalligħ, irritazzjoni gastrika, u rimettar.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2)

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

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

Sess

Ir-riżultati ta' meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, sess femminili kien assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS u dijarea u ma' riskju mnaqqas ta' żvilupp ta' newtrogenija.

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

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, antimetaboliti, analogi pirimidiniċi, Kodiċi ATC: L01BC06

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

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

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

Monoterapija b'capecitabine f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika ta' fażi III multicentre, randomized u kkontrollata f' pazjenti b' kanċer fil-kolon ta' stadju III (Dukes' C) jissapportja l-użu ta' capecitabine għall-kura awżiljarja ta' pazjenti b' kanċer tal-kolon (Studju XACT; M66001). F' din il-prova, 1987 pazjent kienu randomised għall-kura b' capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu ta' waqfien ta' ġimgha u mogħti bħala ċikli ta' 3 ġimghat għal 24 ġimgha) jew 5-FU u leucovorin (program ta' Mayo Clinic: 20 mg/m² leucovorin fil-vini segwit minn 425 mg/m² 5-FU bolus fil-vini, mill-ewwel sal-ħames jum, kull 28 jum għal 24 ġimgha). Capecitabine kien mill-inqas ekwivalenti għal 5-FU/LV fil-

vini fis-sopravvivenza bla marda fil-protokoll għal kull popolazzjoni (hazard ratio 0.92; 95% CI 0.80-1.06). Fil-popolazzjonijiet randomised kollha, testijiet għad-differenza ta' capecitabine vs 5-FU/LV fis-sopravvivenza bla marda u fis-sopravvivenza globali wrew hazard ratios ta' 0.88 (95% CI 0.77 – 1.01; p = 0.068) u 0.86 (95% CI 0.74 – 1.01; p = 0.060), rispettivament. Il-medjan tal-vista ta' wara fil-hin ta' l-analiżi kien 6.9 snin. F'analizi Cox multivarjat, ippjanat minn qabel, kienet dimostrata is-superjorità ta' capecitabine meta mqabbel ma' 5-FU/LV bhala bolus. Il-fatturi li għejjin kienu speċifikati minn qabel fil-pjan ta' analiżi statistika għall-inklużjoni fil-mudell: età, hin mill-kirurgija sar-randomisation, sess, livelli ta' CEA fil-linja bażi, glandoli limfatiċi fil-linja bażi, u pajjiż. Fil-popolazzjoni randomised kompletament, capecitabine ntweraw li huwa superjuri għal 5-FU/LV għal sopravvivenza mingħajr il-marda (hazard ratio 0.849; 95% CI 0.739 - 0.976; p = 0.0212), kif ukoll għal sopravvivenza totali (hazard ratio 0.828; 95% CI 0.705 - 0.971; p = 0.0203).

Terapija ta' tahlita f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika multicentre, randomised u kkontrollata ta' fażi 3 f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III (Dukes' C) jsostni l-użu ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin (XELOX) għall-kura awżiljarja ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (studju NO16968). F'din il-prova, 944 pazjent kienu randomised għal ċikli ta' 3 ġimgħat għal 24 ġimgħa b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għall-ġimgħatejn segwit b'perijodu ta' mistrieħ ta' ġimgħa) flimkien ma' oxaliplatin (130 mg/m² infużjoni fil-vini fuq medda ta' saġhtejn fl-ewwel ġurnata kull 3 ġimgħat); 942 pazjent kienu randomised għall-bolus 5-FU u leucovorin. Fl-analiżi primarja għal DFS fil-popolazzjoni ITT, XELOX intwera li huwa superjuri b'mod sinifikanti għal 5-FU/LV (HR=0.80, 95% CI=[0.69; 0.93]; p=0.0045). Ir-rata ta' DFS ta' 3 snin kienet 71% għal XELOX kontra 67% għal 5-FU/LV. L-analiżi għall-mira sekondarja ta' RFS issostni dawn ir-riżultati b'HR ta' 0.78 (95% CI=[0.67; 0.92]; p=0.0024) għal XELOX kontra 5-FU/LV. XELOX wera tendenza lejn OS superjuri b'HR ta' 0.87 (95% CI=[0.72; 1.05]; p=0.1486) li tirriżulta fi tnaqqis ta' 13% fir-riskju ta' mewt. Ir-rata ta' OS ta' 5 snin kienet 78% għal XELOX kontra 74% għal 5-FU/LV. It-tagħrif ta' l-effikaċja huwa bbażat fuq medjan ta' żmien ta' osservazzjoni ta' 59 xahar għal OS u 57 xahar għal DFS. Fil-popolazzjoni ITT, ir-rata ta' rtirar minhabba avvenimenti avversi kienet oġhla fil-grupp ta' terapija kombinata XELOX (21%) meta mqabbla ma' dik tal-grupp ta' 5-FU/LV bhala monoterapija (9%).

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

Informazzjoni minn żewġ provi kliniċi kkontrollati ta' fażi 3 iddisinjati b'mod identiku, multicentre u randomised (SO14695; SO14796), jissapportjaw l-użu ta' capecitabine għall-kura primarja ta' kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum. F'dawn il-provi, 603 pazjenti kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimgħatejn segwiti minn perijodu ta' ġimgħa ta' waqfien tal-kura u mogħtija bhala ċikli ta' 3 ġimgħat). 604 pazjenti ġew randomised għall-kura b'5-FU u leucovorin (kors ta' Mayo: 20 mg/m² leucovorin ġol-vini segwit minn 425 mg/m² 5-FU bolus ġol-vini, mill-ewwel sal-hames jum, kull 28 jum). Ir-rati oġġettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni randomised kollha (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 25.7% (capecitabine) vs. 16.7% (kors ta' Mayo); p < 0.0002. Iż-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 140 jum (capecitabine) vs. 144 jum (kors ta' Mayo). Is-sopravvivenza medja kienet ta' 392 jum (capecitabine) vs. 391 jum (kors ta' Mayo). Bhalissa, l-ebda informazzjoni komparattiva ma hi disponibbli dwar monoterapija b'capecitabine f'kanċer tal-kolon u tar-rektum f'paragun ma' l-ewwel għażla ta' kura ta' mediċini li jittiehdu flimkien.

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

Tagħrif minn studju kliniku multicentre, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16966) isostni l-użu ta' capecitabine f'tahlita ma' oxaliplatin jew f'tahlita ma' oxaliplatin u bevacizumab għall-kura preferita ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. L-istudju kien fih żewġ partijiet: il-parti tal-bidu b'żewġ gruppi fejn 634 pazjent kienu randomised għal żewġ gruppi ta' kura differenti, inkluż XELOX jew FOLFOX-4, u l-parti ta' 2x2 fatturi ta' wara fejn 1401 pazjent kienu randomised għal erba' gruppi ta' kura differenti, inkluż XELOX flimkien ma' placebo, FOLFOX-4 flimkien ma' placebo, XELOX flimkien ma' bevacizumab, u FOLFOX-4 flimkien ma' bevacizumab. Ara Tabella 7 għall-korsijiet ta' kura.

Tabella 7 Korsijiet ta' kura fl-istudju NO16966 (mCRC)

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

F'paragun globali ntwerha li l-gruppi li fihom XELOX ma kienux inferjuri meta mqabbla ma' gruppi li fihom FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni ta' pazjenti eligibbli u tal-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati (ara Tabella 8). Ir-riżultati jindikaw li XELOX huwa ekwivalenti għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza globali (ara Tabella 8). Paragun ta' XELOX u bevacizumab kontra FOLFOX-4 u bevacizumab kien analiżi esploratorju speċifikat minn qabel. F'dan il-paragun ta' sottogrupp ta' kura, XELOX u bevacizumab kien simili meta mqabbel ma' FOLFOX-4 u bevacizumab f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (hazard ratio 1.01; 97.5% CI 0.84 - 1.22). Il-medjan tal-vista ta' wara fil-ħin tal-analiżi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata kien ta' sena punt ħamsa; tagħrif minn analiżi wara sena oħra ta' visti ta' wara huwa nkluż ukoll f'Tabella 8. Madankollu, l-analiżi tal-PFS wara l-kura ma kkonfermax ir-riżultati ta' l-analiżi ġenerali tal-PFS u tal-OS: il-hazard ratio ta' XELOX kontra FOLFOX-4 kien ta' 1.24 b'97.5% CI 1.07 - 1.44. Għalkemm analiżi tas-sensittività juri li differenza fl-iskeda tal-kors u fil-ħinijiet ta' l-istima tat-tumur ikollhom impatt fuq l-analiżi tal-PFS wara l-kura, ma nstabitx spjegazzjoni kompleta għal dan ir-riżultat.

Tabella 8 Riżultati importanti ta' l-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	Hin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (97.5% CI)
Parametru: Sopravivenza mingħajr Progressjoni			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
Parametru: Sopravivenza Globali			

EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)
SENA OHRA TA' VISTI TA' WARA			
Popolazzjoni	Hin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)		HR (97.5% CI)
Parametru: Sopravivenza minghajn 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 eligibbli; **ITT=popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati

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 għall-kura primarja ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. 820 pazjent kienu randomized biex jirċievu kura sekwenzjali (n=410) jew kura kkombinata (n=410). Kura sekwenzjali ikkonsistiet minn capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) bħala kura primarja, irinotecan (350 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bħala kura sekondarja, u taħlita ta' capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) ma' oxaliplatin (130 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bħala kura terzjarja. Kura kkombinata ikkonsistiet minn capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) flimkien ma' irinotecan (250 mg/m² fl-ewwel ġurnata) (XELIRI) bħala kura primarja u capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) u oxaliplatin (130 mg/m² fl-ewwel ġurnata) bħala kura sekondarja. Iċ-ċikli kollha ta' kura ingħataw f'intervalli ta' 3 ġimgħat. Fil-kura primarja il-medjan tas-sopravivenza minghajn progressjoni fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati kien ta' 5.8 xhur (CI ta' 95% 5.1 - 6.2 xhur) għall-monoterapija b'capecitabine u 7.8 xhur (CI ta' 95% 7.0 - 8.3 xhur; p=0.0002) għal XELIRI. Madankollu dan kien assoċjat ma' inċidenza akbar ta' tossiċità gastro-intestinali u newtopenija waqt kura primarja b'XELIRI (26% u 11% għall XELIRI u capecitabine bħala kura primarja rispettivament).

XELIRI ġie mqabbel ma' 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) fi tliet studji randomised f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. Il-korsijiet ta' XELIRI kienu jinkludu capecitabine 1000 mg/m² darbtejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 ta' ċiklu ta' tliet ġimgħat flimkien ma' irinotecan 250 mg/m² f'jum 1. Fl-akbar studju (BICC-C), il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu open label FOLFIRI (n=144), 5-FU bħala bolus (mIFL) (n=145) jew XELIRI (n=141) u barra dan kienu randomised biex jirċievu kura double-blind b'celecoxib jew placebo. PFS medjana kienet ta' 7.6 xhur għal FOLFIRI, 5.9 xhur għal mIFL (p=0.004 għall-paragun ma' FOLFIRI), u 5.8 xhur għal XELIRI (p=0.015). OS medjana kienet ta' 23.1 xhur għal FOLFIRI, 17.6 xhur għal mIFL (p=0.09), u 18.9 xhur għal XELIRI (p=0.27). Pazjenti kkurati b'XELIRI kellhom tossiċità gastro-intestinali eċċessiva meta mqabbla ma' FOLFIRI (dijarea 48% u 14% għal XELIRI u FOLFIRI rispettivament).

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

Fl-istudju ppubblikat minn Skof et al, il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu FOLFIRI jew XELIRI.

Ir-rata ta' rispons globali kienet ta' 49% fil-grupp ta' XELIRI u ta' 48% fil-grupp ta' FOLFIRI (p=0.76). Fl-aħħar tal-kura, 37% tal-pazjenti fil-grupp ta' XELIRI u 26% tal-pazjenti fil-grupp ta' FOLFIRI kienu minghajn evidenza tal-marda (p=0.56). It-tossiċità kienet simili bejn il-kuri bl-eċċezzjoni ta' newtopenija li kienet irrappurtata b'mod aktar komuni f'pazjenti kkurati b'FOLFIRI.

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

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

Data minn studju ta' fażi II, b'aktar minn ċentru wiehed, randomised u kkontrollat (AIO KRK 0604) issostni l-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 800 mg/m² għal ġimagħtejn kull 3 ġimgħat flimkien ma' irinotecan u bevacizumab għall-kura primarja ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. 120 pazjent kienu randomised għall-kors modifikat ta' XELIRI b'capecitabine (800 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu minghajn kura ta' 7 ijiem), irinotecan (200 mg/m² bhala infużjoni ta' 30 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bhala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat); 127 pazjent kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1000 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu minghajn kura ta' 7 ijiem), oxaliplatin (130 mg/m² bhala infużjoni ta' saġhtejn f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bhala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat). Wara tul medju ta' seġwitu għall-popolazzjoni tal-istudju ta' 26.2 xhur, risponsi għall-kura kienu kif jidher f'tabella 8.

Tabella 9 Riżultati ewlenin tal-effikaċja għall-istudju AIO KRK

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

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

Tagħrif minn studju kliniku b'ħafna ċentri, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16967) isostni l-użu ta' capecitabine f'tahlita ma' oxaliplatin għall-kura tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. F'din il-prova, 627 pazjent b'karċinoma metastatika tal-kolorektum li rċevew kura minn

qabel b'irinotecan flimkien ma' kors ta' fluoropyrimidine bhala kura primarja kienu randomised għall-kura b'XELOX jew FOLFOX-4. Għall-iskeda ta' dożaġġ ta' XELOX u FOLFOX-4 (mingħajr iż-żjieda ta' placebo jew bevacizumab), irreferi għal Tabella 7. Intwera li XELOX ma kienx inferjuri għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni skond protokoll u fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati (ara Tabella 10). Ir-riżultati jindikaw li XELOX huwa ekwivalenti għal FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza globali (ara Tabella 10). Il-medjan tal-vista ta' wara fil-hin ta' l-analiżi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati kien ta' 2.1 sena; tagħrif minn analiżi wara 6 xhur ohra ta' visti ta' wara wkoll huma inklużi f'Tabella 10.

Tabella 10 Riżultati importanti ta' l-effikacija għall-analiżi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' Studju NO16967

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

*PPP=popolazzjoni skond il-protokoll; **ITT= popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati.

Kanċer avanzat ta' l-istonku:

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

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

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

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

Capecitabine ntuża wkoll f' taħlita ma' oxaliplatin għall-kura ta' kanċer avanzat ta' l-istonku. Studji b' monoterapija ta' capecitabine jindikaw li capecitabine għandu attivitá f' kanċer avanzat ta' l-istonku.

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

Meta-analiżi ta' sitt provi kliniċi (studji SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) isostnu is-sostituzzjoni ta' 5-FU minn capecitabine f' kura waħedha u ta' taħlita f' kanċer gastro-intestinali. L-analiżi globali tinkludi 3097 pazjent ikkurati b' korsijiet li fihom capecitabine u 3074 pazjent ikkurati b' korsijiet li fihom 5-FU. Iż-żmien medjan ta' sopravivenza globali kien 703 ijiem (95% CI: 671; 745) f' pazjenti kkurati b' korsijiet li fihom capecitabine u 683 jum (95% CI: 646; 715) f' pazjenti kkurati b' korsijiet li fihom 5-FU. Il-hazard ratio għas-sopravivenza globali kien 0.94 (95% CI: 0.89; 1.00, p=0.0489) u jindika li korsijiet li fihom capecitabine mhumiex inferjuri għall-korsijiet li fihom 5-FU.

Kanċer tas-sider

Terapija kombinata b' capecitabine u docetaxel f' kanċer avanzat lokalmment jew metastatiku tas-sider
 Tagħrif minn prova klinika waħda kkontrollata, multicentre u randomised ta' fażi III, tissapportja l-uża ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel għall-kura ta' pazjenti b' kanċer tas-sider avanzat lokalmment jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika, li tinkludi anthracycline. F' din il-prova, 255 pazjent ġew randomised għall-kura b' capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimgħtejn segwit minn perijodu ta' ġimgħa ta' waqfien tal-kura, u docetaxel 75 mg/m² bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). 256 pazjent kienu randomised għall-kura b' docetaxel waħdu (100 mg/ m² bhala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet oghla fil-grupp ta' kura kombinata b' capecitabine u docetaxel (p=0.0126). Is-sopravivenza medja kienet ta' 442 jum (capecitabine + docetaxel) vs. 352 jum (docetaxel waħdu). Irrati ogġettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni li ġiet randomised (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 41.6% (capecitabine + docetaxel) vs. 29.7% (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iż-żmien għall-progressjoni tal-marda kien superjuri fil-grupp ta' kura kombinata b' capecitabine u docetaxel (p<0.0001). Iż-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 186 jum (capecitabine + docetaxel) vs. 128 jum (docetaxel waħdu).

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

Tagħrif minn żewġ provi kliniċi, multicentre ta' fażi II jissapportjaw l-użu ta' monoterapija ta' capecitabine għall-kura ta' pazjenti wara l-falliment ta' taxanes u kors ta' kemjoterapija li fiha anthracycline jew għal dawk il-pazjenti li għalihom kura b' anthracycline mhix indikata. F' dawn il-provi, total ta' 236 pazjent kienu kkurati b' capecitabine (1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimgħtejn

segwiti minn perijodu ta' waqfien tal-kura ta' ġimgħa). Ir-rati oġġettivi tar-respons totali (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 20% (l-ewwel prova) u ta' 25% (it-tieni prova). Iż-żmien medjan għall-progressjoni kien ta' 93 u 98 jum. Is-sopravivenza medjana kienet ta' 384 u 373 jum.

Indikazzjonijiet kollha

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih capecitabine f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-adenokarċinoma tal-kolon u tar-rektum, adenokarċinoma gastrika u karċinoma tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' capecitabine ġiet ikkalkulata fuq firxa ta' doża ta' 502-3514 mg/m²/kuljum. Il-parametri ta' capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) u 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) mkejla fl-ewwel u fl-14-il jum kienu jixxiebħu. L-AUC ta' 5-FU kienet 30%-35% oghla fl-14-il jum. Tnaqqis fid-doża ta' capecitabine tnaqqas l-espożizzjoni sistematika għal 5-FU aktar minn proporzjonali mad-doża, minħabba farmakokinetika mhux linejari għall-metabolit attiv.

Assorbiment

Wara l-ġhoti orali, capecitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv, segwit minn bidla estensiva għall-metaboliti, 5'-DFCR u 5'-DFUR. L-ġhoti ma' l-ikel inaqas ir-rata ta' l-assorbiment ta' capecitabine iżda jirriżulta biss f'effett minuri fuq l-AUC ta' 5'-DFUR, u fuq l-AUC tal-metabolit sussegwenti 5-FU. B'doża ta' 1250 mg/m² fl-14-il jum bl-ġhoti wara t-tehid ta' l-ikel, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max} f'µg/ml) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 u 5.46 rispettivament. Il-ħin għall-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T_{max} f'sieġħat) kienu ta' 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 u 3.34. Il-valuri ta' AUC_{0-∞} f'µg•h/ml kienu ta' 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 u 36.3.

Distribuzzjoni

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

Biotrasformazzjoni

Capecitabine huwa immetabolizzat l-ewwel minn carboxylesterase epatika għal 5'-DFCR, li wara huwa mibdul fi 5'-DFUR minn cytidine deaminase, li jinsab prinċipalment fil-fwied u fit-tessuti bit-tumur. Wara sseħħ aktar attivazzjoni katalitika ta' 5'-DFUR minn thymidine phosphorylase (ThyPase). L-enzimi involuti fl-attivazzjoni katalitika jinstabu f'tessuti tat-tumur iżda wkoll f'tessuti normali, għalkemm is-soltu f'livelli aktar baxxi. Il-biotrasformazzjoni enzimatika sekwenzjali ta' capecitabine għal 5-FU twassal għal konċentrazzjonijiet oghla f'tessuti tat-tumur. Fil-każ ta' tumuri tal-kolon u tar-rektum, il-biċċa l-kbira tal-produzzjoni ta' 5-FU tidher li hija lokalizzata f'ċelluli stromali tat-tumur. Wara l-ġhoti ta' capecitabine mill-ħalq lill-pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum, il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' 5-FU f'tumuri tal-kolon u tar-rektum għal tessuti fil-qrib kienet ta' 3.2 (li kienet tvarja minn 0.9 għal 8.0). Il-proporzjon ta' konċentrazzjoni ta' 5-FU fit-tumur għal plażma kienet ta' 21.4 (li kienet tvarja minn 3.9 għal 59.9, n=8) filwaqt li l-proporzjon f'tessuti f'saħħithom għal plażma kienet ta' 8.9 (li kienet tvarja minn 3.0 għal 25.8, n=8). L-attività ta' thymidine phosphorylase kienet imkejla u nstabet li kienet 4 darbiet iżjed f'tumur primarju tal-kolon u tar-rektum milli f'tessut normali

fil-qrib. Skond studji immuno-istokimikali, jidher li l-biċċa l-kbira ta' thymidine phosphorylase jinstab f'celluli stromali tat-tumur.

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

Eliminazzjoni

Il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni ($t_{1/2}$ f'sieġhat) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 u 3.23 rispettivament. Capecitabine u l-metaboliti tiegħu huma mneħħijin mill-ġisem l-aktar fl-awrina; 95.5% tad-doża ta' capecitabine mogħtija huwa rkuprat fl-awrina. It-tneħħija fil-ħmieġ hija minima (2.6%). Il-metabolit magħguri 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 kombinata

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

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Analiżi farmakokinetika fuq il-popolazzjoni kienet magħmula wara l-kura b'capecitabine f'505 pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum li ngħataw doża ta' 1250 mg/m² darbtejn kuljum. Is-sess, il-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi fil-fwied fil-linja bażi, Karnofsky Performance Status, bilirubin totali, albumina fis-serum, ASAT u ALAT ma kellhom l-ebda effett statistikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR, 5-FU u FBAL.

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

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

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

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

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

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti, l-ghoti kuljum ta' capecitabine mill-halq lil xadini cynomolgus u ġrieden, iproduċew effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinali, limfatika u emopoetika, tipika għal fluoropyrimidines. Dawn it-tossiċitajiet kienu riversibbli. Tossiċità tal-ġilda, karatterizzata minn tibdil deġenerattiv/rigressiv, kienet osservata b'capecitabine. Capecitabine kien nieqes minn tossiċitajiet epatiċi u tas-CNS. Tossiċità kardjovaskulari (eż. titwil ta' l-intervall tal-QT u PR) setgħet tiġi osservata f'xadini cynomolgus wara l-ghoti fil-vini (100 mg/kg) iżda mhux wara doži ripetuti mill-halq (1379 mg/m²/kuljum).

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

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

Fi studji dwar l-embrijutossiċità u t-teratoġeniċità fil-ġrieden, kienu osservati żidiet fl-assorbiment tal-fetu u fit-teratoġeniċità relatati mad-doża. F'xadini, l-abortion u l-mewt ta' l-embriju kienu osservati 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' tibdil fil-ġeni tal-ħamster Ċiniż V79/HPRT). Madankollu, bħall-analogi ta' nucleoside oħra (i.e., 5-FU), capecitabine kien klastoġeniku f'limfoċiti umani (*in vitro*) u seħħet xejra pożittiva f'testijiet fuq il-mikronukleu tal-mudullun tal-ġrieden (*in vivo*).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Capecitabine Accord 150 mg u 500 mg pilloli miksijin b'rita

Il-qalba tal-pillola

Anhydrous lactose,
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium
Hypromellose (E5)
Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Hypromellose (6cps)
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)

Capecitabine Accord 300 mg pilloli miksijin b'rita

Il-qalba tal-pillola

Anhydrous lactose
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium
Hypromellose (E5)
Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola
Hypromellose (6cps)
Talc
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aluminju/folji tal-aluminju
Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn tal-ebda kundizzjoni speċjali sabiex jinħażen.

Folji tal-PVC/PVdC/Aluminju
Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

Aluminju/aluminju jew folja tal-PVC/PVdC/Aluminju folja li fiha 30, 60 jew 120 pillola miksijin b'rita. Kull pakkett fih 30, 60 jew 120 pillola miksijin b'rita.
Folji ta' doża waħda perforati tal-PVC/PVdC/Aluminju li fihom 30, 60 jew 120 pillola miksijin b'rita.
Kull pakkett fih 30 x 1, 60 x 1 jew 120 x 1 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi għal immaniġġar ieħor

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/12/762/001-003
EU/1/12/762/004-006
EU/1/12/762/019-021
EU/1/12/762/007-009
EU/1/12/762/010-012
EU/1/12/762/022-024
EU/1/12/762/013-015
EU/1/12/762/016-018
EU/1/12/762/025-027

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' April 2012
Data tal-aħħar tiġdid: Jannar 09, 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- 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. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
L-Olanda

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

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

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

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine Accord 150 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg capecitabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
60 x 1 pillola miksija b'rita
120 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett fil-pakkett qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/12/762/001
EU/1/12/762/002
EU/1/12/762/003
EU/1/12/762/004
EU/1/12/762/005
EU/1/12/762/006
EU/1/12/762/019
EU/1/12/762/020
EU/1/12/762/021

13. NUMRU TAL- LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Capecitabine Accord 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

Folja

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Capecitabine Accord 150 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine Accord 300 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg capecitabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
60 x 1 pillola miksija b'rita
120 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett fil-pakkett qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/12/762/007
EU/1/12/762/008
EU/1/12/762/009
EU/1/12/762/010
EU/1/12/762/011
EU/1/12/762/012
EU/1/12/762/022
EU/1/12/762/023
EU/1/12/762/024

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

Capecitabine Accord 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

Folja

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine Accord 300 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine Accord 500 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg capecitabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
60 x 1 pillola miksija b'rita
120 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Għall-folji tal-PVC/PVdC/Aluminju

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/12/762/013
EU/1/12/762/014
EU/1/12/762/015
EU/1/12/762/016
EU/1/12/762/017
EU/1/12/762/018
EU/1/12/762/025
EU/1/12/762/026
EU/1/12/762/027

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Capecitabine Accord 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

Folja

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Capecitabine Accord 500 mg pilloli miksijin b'rita
capecitabine

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHALL-UTENT

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Capecitabine Accord u għalxiex jintuza

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

Capecitabine Accord jintuza fil-kura ta' kanċer tal-kolon, tar-rektum, ta' l-istonku jew tas-sider. Barra dan, Capecitabine Accord jintuza biex jipprevjeni okkorrenza għida ta' kanċer tal-kolon wara t-neħħija kollha tat-tumur permezz ta' kirurgija.

Capecitabine Accord jista' jintuza wahdu jew f'tahlita ma' medicini oħra.

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

Tihux Capecitabine Accord

- 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 reazzjoni eċċessiva għal din il-medicina,
- jekk fil-passat kellek reazzjonijiet allergiċi għal terapija bi fluoropyrimidine (grupp ta' medicini kontra l-kanċer bħal fluorouracil),
- jekk inti tqila jew qed treda',
- jekk għandek livell baxx ħafna ta' ċelloli bojod jew ta' plejtlits fid-demm (lewkopenija, newtrogenija jew tromboċitopenija),
- jekk għandek problemi serji fil-fwied jew fil-kliewi,
- jekk taf li m'għandek l-ebda attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (defiċjenza totali ta' DPD).

- jekk qed tiġi kkurat issa jew kont ikkurat fl-aħħar 4 ġimgħat b'brivudine bħala parti minn terapija għal herpes zoster (ġidri r-riħ jew hruq ta' Sant'Antnin)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Capecitabine Accord, jekk

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

Defiċjenza ta' DPD:

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Capecitabine Accord

Qabel il-bidu tal-kura, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu jew ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra. Dan huwa importanti ħafna, għax it-teħid ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess ħin jista' jsaħħa jew idgħajjef l-effett tal-mediċini.

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

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

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

- mediċini għall-gotta (allopurinol),
- mediċini biex traqqaq id-demem (coumarin, warfarin),

- mediċini għall-aċċessjonijiet jew għar-roġha (phenytoin)
- mediċina biex tikkura l-kanċer (interferon alpha)
- radjoterapija u ċerti mediċini użati għall-kura tal-kanċer (aċidu foliniku, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan),
- mediċini użati biex jikkuraw deficijenza ta' folic acid.

Capecitabine Accord ma' ikel u xorb

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

Tqala, treddiġ u fertilità

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

M'għandekx tieġu Capecitabine Accord jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila.

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Capecitabine Accord jista' jġieghlek thossok sturdut, imqalla' jew għajjen. Għalhekk huwa possibbli li Capecitabine Accord jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. M'għandekx issuq jekk thossok sturdut, imqalla' jew għajjen wara li tieġu din il-mediċina.

X'fih Capecitabine Accord

Din il-mediċina fiha l-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, kellek lit-tabib tiegħek qabel tieġu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieġu Capecitabine Accord

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

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

It-tabib tiegħek se jippreskrivilek doża u kors ta' kura li huwa adattat *għalik*. Id-doża ta' Capecitabine Accord hija bbażata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Din tiġi kkalkulata mit-tul u l-piż tiegħek. Id-doża tas-soltu għall-adulti hija ta' 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 tieġu 4 pilloli ta' 500 mg u pillola ta' 150 mg darbtejn kuljum. Persuna li għandha piż tal-ġisem ta' 80 kg u tul ta' 1.80 m għandha erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 2.00 m² u għandha tieġu 5 pilloli ta' 500 mg darbtejn kuljum.

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

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

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

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

F'taħlita ma' mediċini oħra id-doża tas-soltu għall-aduti tista' tkun inqas minn 1250 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem, u jista' jkollok bżonn tieħu l-pilloli fuq perjodu ta' ħin differenti (e.ż. kujum, mingħajr perjodu ta' waqfien).

Jekk tieħu Capecitabine Accord aktar milli suppost

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

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

Jekk tinsa tieħu Capecitabine Accord

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

Jekk tieqaf tieħu Capecitabine Accord

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- **Dijarea:** jekk ikollok żieda ta' 4 episodji jew aktar ta' purgar meta mqabbel mal-ippurgar normali tiegħek ta' kuljum jew kwalunkwe dijarea matul il-lejl.
- **Rimettar:** jekk tirremetti aktar minn darba f'perjodu ta' 24 siegħa.
- **Tqalligh:** jekk tifle l-aptit tiegħek, u l-ammont ta' ikel li tiekol kuljum huwa ħafna inqas minn dak tas-soltu.
- **Stomatite:** jekk ikollok uġiġħ, ħmura, nefħa jew ulċeri f'ħalqek u/jew fi griżmejk.
- **Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn:** jekk ikollok uġiġħ, 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.
- **Uġiġħ fis-sider:** jekk ikollok uġiġħ lokalizzat fiċ-ċentru tas-sider, speċjalement jekk dan iseħħ waqt eżerċizzju.
- **Sindrome ta' Steven-Johnson:** jekk ikollok raxx juġġħa ta' lewn aħmar jew jagħti fil-vjola li jinfirex u nfafet u/jew leżjonijiet oħra jibdedw jidhru fil-membrani mukuži (eż. ħalq u sufftejn), b'mod partikolari jekk qabel kellek sensitività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorju (eż. bronkite) u/jew deni.
- **Defiċjenza ta' DPD:** jekk għandek defiċjenza magħrufa ta' DPD, tinsab f'riskju akbar ta' feġġa akuta bikrija ta' tossiċità u reazzjonijiet severi, ta' theddida għall-ħajja, jew avversi fatali kkawżati minn Capecitabine Accord (eż stomatite, infjammazzjoni mukożali, dijarea, newtopenija, u newrotossiċità).

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

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

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

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

Apparti dawn ta' hawn fuq, meta capecitabine jintuża waħdu, l-effetti sekondarji l-aktar komuni li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 huma:

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

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

Effetti sekondarji oħra huma:

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni) jinkludu:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demem jew ta' ċelluli ħomor tad-demem (muri fit-testijiet)
- deidratazzjoni, telf tal-piż
- nuqqas ta' rqaq (insomnja), depressjoni, uġiġħ ta' ras, ngħas, sturdament, sensazzjoni abnormali fil-ġilda (tirziħ jew sensazzjoni ta' tmemnim), tibdil fit-togħma
- irritazzjoni fl-għajnejn, zieda fid-dmugħ, ħmura fl-għajnejn (konguntivite)
- infjammazzjoni tal-vini (tromboflebite)
- qtugħ ta' nifs, fsada mill-immieher, sogħla, mmieher iqattar
- ponot tal-irjihat jew infezzjonijiet oħra tal-erpete
- infezzjonijiet fil-pulmun jew fis-sistema respiratorja (eż. pulmonite jew bronkite),
- fsada mill-imsaren, stitikezza, uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome, indigestjoni, gass żejjed, ħalq xott
- raxx tal-ġilda, twaqqiġ ħafif tax-xagħar (alopecja), ħmura fil-ġilda, ġilda xotta, ħakk (pruritus), telf ta' kulur fil-ġilda, telf tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda, problema fid-dwiefer
- uġiġħ fil-gogi jew fid-dirgħajn u r-riglejn (estremittajiet), fis-sider jew fid-dahar
- deni, nefha fid-dirgħajn u r-riglejn, thossok ma tiflaħx
- problemi bil-funzjoni tal-fwied (murija fit-testijiet tad-demem) u zieda fil-bilirubina fid-demem (imneħħija mill-fwied)

Effetti sekondarji **mhux komuni** li (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna) jinkludu:

- infezzjoni tad-demem, infezzjoni tal-apparat urinarju, infezzjoni tal-ġilda, infezzjonijiet fl-immieher u l-gerżuma, infezzjonijiet fungali (inklużi dawk tal-ħalq), influwenza, gastroenterite, axxess fis-snien,
- għoqiedi taħt il-ġilda (lipoma)
- tnaqqis fiċ-ċelloli tad-demem inklużi l-plejtlits, traqqiq tad-demem (murija fit-testijiet)
- allergija

- dijabete, tnaqqis tal-potassju fid-demmm, nutrizzjoni hażina, zieda tat-trigliceridi fid-demmm
- stat konfużjonali, attakki ta' paniku, burdata depressa, tnaqqis fil-libido
- diffikultà biex titkellem, indeboliment tal-memorja, telf tal-koordinazzjoni tal-moviment, disturb fil-bilanċ, hażin, hażara fin-nervi (newropatija) u problemi bis-sensazzjoni
- viżjoni m'cajpra jew doppja
- vertiġni, uġiġh fil-widnejn
- taħbita tal-qalb irregolari u palpatazzjonijiet (arritmiji), uġiġh fis-sider u attakk tal-qalb (infart), emboli fil-vini fondi, pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa, fwawar tal-menopawsa, dirġhajn u riġlejn keshin (estrematijiet), tikek vjola fil-ġilda
- emboli fil-vini fil-pulmun (emboliżmu pulmonari), kollass tal-pulmun, sogħla bid-demmm, azzma, qtuġh ta' nifs mal-eżerċizzju
- sadd fl-imsaren, akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-addome, infjammazzjoni tal-musrana ż-żgħira jew il-kbira, l-istonku jew l-esofagu, uġiġh fin-naħa ta' isfel tal-addome, skumdità addominali, ħruq ta' stonku (rifluss ta' ikel mill-istonku), demmm fl-ippurgar
- suffejra (sfura fil-ġilda u fl-għajnejn)
- ulċeri u nfafet fil-ġilda, reazzjoni tal-ġilda mad-dawl tax-xemx, ħmura fil-pali tal-idejn, nefħa jew uġiġh fil-wiċċ
- nefħa jew ebusija fil-ġogi, uġiġh fl-għadam, dgħufija jew ebusija fil-muskoli
- għbir ta' fluwidu fil-kliewi, zieda fil-frekwenza li wieħed jagħmel l-awrina billejl, inkontinenza, demmm fl-awrina, zieda fil-kreatinina fid-demmm (sinjal ta' disfunzjoni tal-kliewi)
- fsada mhux tas-soltu mill-vagiina nefħa (edema), keshha u tertir

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

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni) jinkludu:

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

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

- djuq jew sadd tal-kanal tad-dmugh (stenosi tal-kanal tad-dmugh)
- insuffiċjenza tal-fwied
- infjammazzjoni li twassal għal disfunzjoni jew sadd fis-sekrezzjoni tal-bili (epatite kolestatika)
- bidliet speċifiċi fl-elettrokardjogramma (titwil ta' QT)
- ċertu tipi ta' aritmija (inkluz fibrillazzjoni tal-ventrikolu, torsade de pointes, u bradikardija)
- infjammazzjoni fl-għajnejn li tikkawża uġiġh fl-għajnejn u possibilment problemi fil-vista
- infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja ħomor bil-qoxra kkawżata minn marda fis-sistema immuni
- Anġiodema (nefħa l-aktar tal-wiċċ, tax-xoffa, tal-ilsien jew tal-gerżuma, ħakk u raxx)

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, immieher, ġenitali, idejn, saqajn u għajnejn (għajnejn ħomor u minfuħin).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Capecitabine Accord

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS.

Għall-aluminju-folji tal-aluminju

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali sabiex jinħażen.

Għall-folji tal-PVC/PVdC-aluminju (doża ta' unità perforata)

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg 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 Capecitabine Accord

Is-sustanza attiva hi capecitabine.

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

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

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: anhydrous lactose, croscarmellose sodium, hypromellose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate.

Kisja tal-pillola (għal 150 mg): Hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow ironoxide, red iron oxide (E172), talc

Kisja tal-pillola (għal 300 mg): Hypromellose, titanium dioxide (E171), talc

Kisja tal-pillola (għal 500 mg): Hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow ironoxide, red iron oxide (E172), talc

Kif jidher Capecitabine Accord u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

Capecitabine Accord jiġi f'pakketti bil-folji li fihom 30, 60 jew 120 pillola miksija b'rita jew f'pakketti bil-folji ta' doża waħda perforati li fihom 30 x 1, 60 x 1 jew 120 x 1 pillola miksija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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