

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

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

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Capecitabine Accord 150 mg pilloli mikstijin b'rita  
Kull pillola mikstija b'rita fiha 150 mg ta' capecitabine.

Capecitabine Accord 300 mg pilloli mikstijin b'rita  
Kull pillola mikstija b'rita fiha 300 mg ta' capecitabine.

Capecitabine Accord 500 mg pilloli mikstijin b'rita  
Kull pillola mikstija b'rita fiha 500 mg ta' capecitabine.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Capecitabine Accord 150 mg pilloli mikstijin b'rita  
Kull pillola mikstija b'rita fiha 7 mg anhydrous lactose

Capecitabine Accord 300 mg pilloli mikstijin b'rita  
Kull pillola mikstija b'rita fiha 15 mg anhydrous lactose

Capecitabine Accord 500 mg pilloli mikstijin b'rita  
Kull pillola mikstija b'rita fiha 25 mg anhydrous lactose

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

## **3. GHAMLA FARMAČEWTIKA**

Pillola mikstija b'rita.

Capecitabine Accord 150 mg pilloli mikstijin b'rita  
Il-pilloli mikstija b'rita huma pilloli mikstijin 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 naħha waħda u lixxi fuq in-naħha l-oħra.

Capecitabine Accord 300 mg pilloli mikstijin b'rita  
Il-pilloli mikstija b'rita huma pilloli mikstijin 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 naħha waħda u lixxi fuq in-naħha l-oħra.

Capecitabine Accord 500 mg pilloli mikstijin b'rita  
Il-pilloli mikstija b'rita huma pilloli mikstijin 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 naħha waħda u lixxi fuq in-naħha l-oħra.

## **4. TAGħrif 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 tittieħed 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 Pożoġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Capecitabine Accord għandu jiġi preskritt biss minn tobba kkwalifikati b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediciinali anti-neoplastici. Sorveljanza bir-reqqa matul l-ewwel ċiklu ta' kura huwa rrakkmandat 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-doži tal-bidu ta' Capecitabine Accord ta'  $1250 \text{ mg/m}^2$  u  $1000 \text{ mg/m}^2$  hma pprovduti f'Tabelli 1 u 2 rispettivament.

### Pożoġija

Pożoġija rakkodata (ara sezzjoni 5.1)

#### Monoterapija

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

Mogħtija bhala monoterapija, id-doża rakkodata 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'  $1250 \text{ mg/m}^2$  mogħtija darbtejn kuljum (fil-ghodu u fil-ghaxija; ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta'  $2500 \text{ mg/m}^2$ ) għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem. Kura awżiljarja f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III hija rakkodata għal total ta' 6 xħur.

#### Terapija kombinata

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

F'terapija kombinata, id-doża rakkodata tal-bidu ta' capecitabine għandha titnaqqas għal  $800 - 1000 \text{ mg/m}^2$  meta mogħti darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, jew għal  $625 \text{ mg/m}^2$  darbtejn kuljum meta mogħti b'mod kontinwu (ara sezzjoni 5.1). Għall-kombinazzjoni ma' irinotecan, id-doża tal-bidu rakkodata hija ta'  $800 \text{ mg/m}^2$  meta jingħata darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem ikkombinat ma' irinotecan  $200 \text{ mg/m}^2$  f'jum 1. L-inklużjoni ta' bevacizumab f'kors ta' kombinazzjoni ma kellha l-ebda effett fuq id-doża tal-bidu ta' capecitabine. Medikazzjoni minn qabel biex tinżamm idratazzjoni u effett kontra r-rimettar skond is-sommarju tal-karattersiċi tal-prodott ta' cisplatin għandha tinbeda qabel l-ghotja ta' cisplatin għall-pazjenti li qed jirċievu taħħlit ta' capecitabine flimkien ma' cisplatin. Ghall-pazjenti li qed jirċievu t-taħħlit ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin huwa rakkodata medikazzjoni minn qabel b'anti-emeticċi skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' oxaliplatin.

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

#### *Kanċer tas-sider*

F'taħlita ma' docetaxel, id-doža tal-bidu rakkodata ta' capecitabine fil-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider hija ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> darbejn kuljum għal 14-il jum segwita minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, flimkien ma' 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel mogħi bħala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħha kull 3 ġimħat. Medikazzjoni minn qabel b'corticosteroid orali bħal dexamethasone skond is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' docetaxel għandu jinbeda qabel l-ghotja ta' docetaxel għall-pazjenti li qed jiċċievu taħlita ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel.

#### Kalkulazzjonijiet tad-doža ta' Capecitabine Accord

Tabella 1 Kalkulazzjonijiet għad-doža stàndard jew imnaqqsa skond l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, għad-doža tal-bidu ta' capecitabine ta' 1250 mg/m<sup>2</sup>

Livell ta' doža ta' 1250 mg/m <sup>2</sup> (darbejn kuljum)						
	Doža kollha 1250 mg/m <sup>2</sup>	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)			Doža mnaqqsa (75%)	Doža mnaqqsa (50%)
Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m <sup>2</sup> )	Doža kull għotja (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doža kull għotja (mg)	Doža 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-doža stàndard jew imnaqqsa skond l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, għad-doža tal-bidu ta' Capecitabine ta' 1000 mg/m<sup>2</sup>

Livell ta' doža ta' 1000 mg/m <sup>2</sup> (darbejn kuljum)						
	Doža kollha 1000 mg/m <sup>2</sup>	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)			Doža mnaqqsa (75%)	Doža mnaqqsa (50%)
Erja tas-Superfiċje tal-ġisem (m <sup>2</sup> )	Doža kull għotja (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doža kull għotja (mg)	Doža 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

#### Agġustamenti tal-pożologija waqt il-kura

#### *Generali*

It-tossicità kkawżata meta jittieħed capecitabine tista' tigi kkurata b'kura sintomatiku u/jew tibdil fid-doża (interruzzjoni tal-kura jew tnaqqis fid-doża). La darba d-doża tigi mnaqqsa, m'għandhiex tigi miżjud aktar tard. Għal dawk it-tossicitajiet ikkunsidrati mit-tabib li qed jikkura bħala mhux probabbli li jsiru serji jew ta' periklu għall-ħajja, eż-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 nfurmati dwar il-ħtieġa li titwaqqaf il-kura minnufi ġekk tidher tossicità moderata jew severa. Doži ta' Capecitabine maqbūżin minħabba t-tossicità m'għandhomx jiġu sostitwiti. Dawn li ġejjin huma l-modifikazzjonijiet fid-doża rakkmandati f'każ ta' tossicità.

#### Capecitabine Accord 150 mg u 500 mg pilloli mikṣijin b'rita

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

Gradi ta' tossicità*	Tibdiliet fid-doża f'ċiklu ta' kura	Agġustament 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	Mhux applikabbli
• <i>Grad 4</i>		
-L-ewwel dehra	Waqqaf għal kollox <i>jew</i> Jekk it-tabib huwa tal-fehma li huwa fl-ahjar 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 mikṣijin b'rita

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

Livell tad-doża 1250 mg/m <sup>2</sup> (darbtejn kuljum)						
	Doża shiħa	Numru ta' pilloli ta' 150 mg, 300 mg pilloli u/jew 500 mg pilloli għal kull għotja (kull għotja għandha tingħata filgħodu u filgħaxija)			Doża mnaqqsa (75%)	Doża mnaqqsa (50%)
	1250 mg/m <sup>2</sup>				950 mg/m <sup>2</sup>	625 mg/m <sup>2</sup>
Erja tas-superfiċje tal-wiċċe tal-ġisem (m <sup>2</sup> )	Doża għal kull għotja (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doża għal kull għotja (mg)	Doża għal 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

\*Skond il-Kriterji Komuni tat-Tossiċità (verżjoni 1) tal-Grupp ta' Provi Kliniči 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' newtrophili fil-linjal baži 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 ippogrammati waqt ċiklu ta' kura juru li l-ghadd tan-newtrophili waqa' taħt  $1.0 \times 10^9/L$  jew jekk l-ghadd tal-plejtliks jaqqa' taħt  $75 \times 10^9/L$ , kura b'capecitabine għandha titwaqqaf.

*Modifikazzjonijiet fid-doża għat-tossiċità meta capecitabine jintuża bhala ċiklu ta' 3 ġimħat f'taħlita ma' prodotti medicinali oħra*

Modifikazzjonijiet fid-doża għat-tossiċità meta capecitabine jintuża bhala ċiklu ta' 3 ġimħat f'taħlita ma' prodotti medicinali oħra għandhom isiru skond Tabella 3 fuq għal capecitabine u skond is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott xieraq tal-prodott(i) medicinal(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 medicinali kollha għandha tiġi ttardjata sakemm jintlahqu il-ħtiġijet għal bidu mill-ġdid tal-prodotti medicinali kollha.

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

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

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

*Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet meta Capecitabine Accord jintuża kontinwament f'taħlita ma' prodotti medicinali oħra*

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

### Aġġustamenti fil-pożologija għall-popolazzjonijiet specjali

#### *Indeboliment tal-fwied*

M'hemmx informazzjoni bizzejjed dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied biex tipprovd rakkomandazzjoni dwar l-aġġustament fid-doża. M'hemmx tagħrif dwar indeboliment tal-fwied minħabba cirrosi jew epatite.

#### *Indeboliment tal-kliewi:*

Capecitabine huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tnejħiha tal-krejatinina taħt it-30 ml/min [Cockcroft u Gault] fil-linjal baži). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tnejħiha tal-krejatinina ta' 30-50 ml/min fil-linjal baži) hija ikbar meta mqabba mal-populazzjoni totali. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi fil-linjal

baži, tnaqqis fid-doža ta' 75% għal doža tal-bidu ta'  $1250 \text{ mg/m}^2$  huwa rakkomandat. F'pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja baži, m'hemm bżonn ta' l-ebda tnaqqis fid-doža għad-doža tal-bidu ta'  $1000 \text{ mg/m}^2$ . F'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (tnejhija tal-krejatinina ta' 51-80 ml/min fil-linja baži) mhux rakkomandat li jsir l-ebda aġġustament fid-doža 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-tnejhija tal-krejatinina kkalkulata tonqos għall-valur ta' inqas minn 30 ml/min, Capecitabine Accord għandu jitwaqqaf. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doža għall-indeboliment fil-kliewi japplikaw kemm għal kura li tittieħed waħidha u kif ukoll f'użu flimkien ma' mediciċini oħra (ara wkoll Sezzjoni "Anzjani" aktar 'l isfel).

#### *Anzjani*

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

Meta capecitabine intuża flimkien ma' prodotti mediciċinali oħra, pazjenti anzjani ( $\geq 65$  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  $\geq 60$  sena huwa rakkomandat.

- *Flimkien ma' docetaxel:* incidenza 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-doža tal-bidu ta' Capecitabine għal 75% ( $950 \text{ mg/m}^2$  darbtejn kuljum) huwa rakkomandat. Jekk l-ebda tossiċità ma tiġi osservata f'pazjenti li għandhom  $\geq 60$  sena kkurati b'doža tal-bidu ta' Capecitabine immaqqsa flimkien ma' docetaxel, id-doža ta' Capecitabine tista' tigi miżjud b'kawtela għal  $1250 \text{ mg/m}^2$  darbtejn kuljum.

#### *Popolazzjoni pedjatrika:*

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pilloli Capecitabine Accord m'għandhomx jiġi mfarrka jew maqsuma.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Passat mediku ta' reazzjonijiet serji u mhux mistennija għat-terapija bi fluoropyrimidine,
- Sensittivitā eċċessiva għal capecitabine, jew għal xi eċċipjenti elenkti fis-sezzjoni 6.1 jew għal fluorouracil,
- Defiċjenza totali magħrufa ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ara sezzjoni 4.4),
- Waqt it-tqala u t-treddiġ,
- F'pazjenti b'lewkopenja, newtropenia, jew trombocitopenja severa,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied,
- F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tnejhija tal-krejatinina taħt 30 ml/min),
- Trattament reċenti jew fl-istess waqt bi brividune (ara sezzjoni 4.4 u 4.5 għall-interazzjoni bejn mediċina u oħra),
- Jekk ježistu kontraindikazzjonijiet għal xi prodotti mediciċinali fil-programm ta' taħlita, dak il-prodott mediciċinali ma għandux jintuża.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Tossicitajiet li jillimitaw id-doža

Tossicitajiet li jillimitaw id-doža jinkludu dijarea, uġiġħ addominali, tqalligh, stomatite u s-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u fis-saqajn, eritrodisasteżja palmari-plantari). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi huma riversibbli u ma jeħtiegux 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 żjeda ta' 4 sa 6 ħmieg/kuljum jew ħmieg bil-lejl, dijarea ta' grad 3 bħala żjeda ta' 7 sa 9 ħmieg/kuljum jew inkontinenza u assorbiment imnaqqas. Dijarea ta' grad 4 hija żjeda ta'  $\geq 10$  ħmieg/kuljum jew dijarea b'ħafna demm jew il-bżonn ta' appoġġ parenterali. Għandu jsir tnaqqis fid-doža 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-kliewi, speċjalment f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi kompromessa eżistenti minn qabel jew meta capecitabine jingħata flimkien ma' medicini magħrufa li huma nefrotossici. Insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni tista' tkun potenzjalment fatali. Jekk isseħħ deidratazzjoni ta' grad 2 (jew oħla), il-kura b'capecitabine għandha titwaqqaf minnufi 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-doža applikati għandhom jiġu applikati għall-avveniment avvers li kkawżha, skont il-ħtiega (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 eritrodisasteżja palmari-plantari jew eritema akrali kkaġunata mill-kemjoterapija.

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

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

Sindrome ta' l-idejn u s-saqajn ta' Grad 3 huwa tqaxxir mxarrab tal-ġilda, ulċerazzjoni, nfafet u uġiġħ serju ta' l-idejn u/jew tas-saqajn u/jew skumdità serja li ġġieghel il-pazjent li ma jibqax kapaċi jaħdem jew li jagħmel l-attivitat jippej tal-ħajja ta' kuljum. Sindrome tal-idejn u s-saqajn persistenti jew sever (Grad 2 u aktar) eventwalment jista' jwassal għal telf ta' marki tas-swaba' li jista' jkollu impatt fuq l-identifikazzjoni tal-pazjent. Jekk isseħħ sindrome ta' l-idejn u s-saqajn ta' grad 2 jew 3, l-ġħoti 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 rakkommandat għall-kura profilattika sintomatika jew sekondarja ts-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn, minħabba rapporti ppublikati li hija tista' tnaqqas l-effikaċċa 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 ġiet assocjata mat-terapija b'fluoropyrimidine, inkluż infart mijokardijaku, anġina, disritmija, xokk kardjogeniku, mewt għal għarrieda u bidliet elettrokardjografiċi (inkluż każijiet rari ħafna ta' titwil ta' QT). Dawn ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jkunu aktar komuni f'pazjenti li għandhom passat ta' mard ta' l-arterji tal-koronarja. Arritmija kardijaka (inkluż fibrillazzjoni ventrikolari, torsade de pointes u bradikardija), anġina pectoris, infart mijokardijaku, insuffiċjenza tal-qalb u kardjomijopatija ġew irrapportati f'pazjenti li qed jieħdu capecitabine. Trid tingħata attenzjoni lill-pazjenti li għandhom passat ta' mard kardijaku sinifikanti, arritmija u anġina pectoris (ara sezzjoni 4.8).

### Ipo- jew iperkalċimja

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

#### Mard tas-sistema nervuża centrali jew periferali

Trid tingħata attenzjoni lill-pazjenti b'mard fis-sistema nervuża centrali jew periferali eż- metastasi fil-mohħ jew newropatija (ara sezzjoni 4.8).

#### Dijabete mellitus jew disturbi fl-elettroliti

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

#### Antikoagulazzjoni b'derivattiv ta' coumarin

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

#### Brivudine

Brivudine m'għandux jingħata fl-istess waqt ma' capecitabine. Ġew irrapportati każżejjiet fatali wara l-interazzjoni bejn dawn il-mediċini. Għandu jkun hemm perjodu ta' stennija ta' mill-inqas 4 ġimħat 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 doža ta' capecitabine (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). F'każ ta' għoti aċċidental ta' brivudine lil pazjenti li qed jiġu ttrattati b'capecitabine, għandhom jittieħdu miżuri effettivi biex titnaqqas it-tossicità ta' capecitabine. Huwa rrakkomandat dhul immedjat l-isptar. Għandhom jinbdew il-miżuri kollha biex jiġu evitati infezzjonijiet sistemiċi u deidratazzjoni.

#### Indeboliment tal-fwied

Fin-nuqqas ta' informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, l-użu ta' capecitabine għandu jiġi osservat b'attenzjoni f'pazjenti li l-fwied tagħhom ma jaħdimx normali b'mod ħafif għal moderat, mingħajr ma jingħata każ tal-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi tal-fwied. L-ghoti ta' capecitabine għandu jiġi interrott f'każ li sseħħiż żjeda fil-livelli ta' bilirubin ta'  $>3.0$  x ULN relatata mal-kura jew żjeda fil-livell ta' aminotransferases tal-fwied (ALT, AST) ta'  $>2.5$  x ULN relatata mal-kura. Il-kura b'capecitabine li tittieħed wahidha tista' titkompli meta l-bilirubin jonqos għal  $\leq 3.0$  x ULN jew l-aminotransferases epatiċċi jitnaqqsu għal  $\leq 2.5$  x ULN.

#### Indeboliment tal-kliewi

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

#### Defičjenza ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD):

L-attività ta' DPD tillimita r-rata fil-kataboliżmu ta' 5-fluorouracil (ara Sezzjoni 5.2). Għalhekk pazjenti b'defičjenza ta' DPD għandhom riskju akbar ta' tossicità marbuta ma' fluoropyrimidines, inkluz pereżempju stomatite, dijarea, infammazzjoni tal-mukuža, newtropenija u newrotossicità. Tossicità marbuta ma' defičjenza ta' DPD normalment isseħħi matul l-ewwel čiklu tat-trattament jew wara żieda fid-doža.

#### Defičjenza totali ta' DPD

Defičjenza totali ta' DPD hija rari (0.01-0.5% tal-Kawkasi). Pazjenti b'defičjenza totali ta' DPD huma f'riskju kbir ta' tossicità li tkun ta' theddida għall-hajja jew fatali u m'għandhomx jingħataw trattament bi Capecitabine Accord (ara sezzjoni 4.3).

#### Defičjenza parzjali ta' DPD

Hu stmat li d-defičjenza parzjali ta' DPD taffettwa 3-9% tal-popolazzjoni Kawkasa. Pazjenti b'defičjenza parzjali ta' DPD huma f'riskju akbar ta' tossicità li tkun severa u potenzjalment ta'

theddida għall-ħajja. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa biex tīgħi 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-naqqis 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 t-testjat il-fenotip u/jew il-ġenotip qabel jinbeda t-trattament bi Capecitabine Accord minkejja li hemm incertezzi rigward l-ahjar metodologiji għall-it-testjar ta' qabel it-trattament. Għandhom jiġu kkunsidrati l-linji gwida kliniči li japplikaw.

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

#### Karatterizzazzjoni ġenotipika tad-defiċjenza ta' DPD

L-it-testjar ta' qabel it-trattament għal mutazzjonijiet rari tal-ġene DPYD jista' jidheri 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-attivitā 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 omożigotici u dawk eterożigotici 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-attivitā enzimatika ta' DPD.

Pazjenti b'ċerti varjanti eterożigotici 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 eterożigotiku c.1905+1G>A fil-ġene DPYD f'pazjenti Kawkasi hi ta' madwar 1%, 1.1% għal c.2846A>T, 2.6-6.3% għall-varjanti c.1236G>A/HapB3 u 0.07 sa 0.1% għal c.1679T>G.

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

Konċentrazzjonijiet 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 parżjali ta' DPD, livell ta' uracil fid-demm ta'  $\geq 16 \text{ ng/mL}$  u  $< 150 \text{ ng/mL}$  għandu jitqies bħala indikattiv ta' defiċjenza parżjali ta' DPD u assoċjat ma' riskju akbar ta' tossicità tal-fluoropyrimidine. Livell ta' uracil fid-demm ta'  $\geq 150 \text{ ng/mL}$  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. Il-livelli ta' uracil fid-demm għandhom jiġi interpretati b'kawtela f'pazjenti b'funzjoni indebolita tal-kliewi (ara "Ittestjar għal defiċjenza ta' DPD" hawn fuq).

#### Komplikazzjonijiet oftalmologiċi

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

### Reazzjonijiet severi fil-ġilda:

Capecitabine 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 mediciinali fih lactose anidru bħala eċċipjent, pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, nuqqas ta' lactase totali jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediciċina.

### Sodium

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

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

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediciinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

### Interazzjoni ma' prodotti mediciinali 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 ġimħat 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 doža ta' capecitabine.

#### Sottostrati taċ-ċitokromu P-450 2C9

Minbarra b'warfarin, ma saru l-ebda studji formalji ta' interazzjoni bejn mediciċina 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-demm derivati minn coumarin taħt, u sezzjoni 4.4.

#### Antikoagulanti derivativi ta' coumarin

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

#### Phenytoin

Żjeda fil-konċentrazzjoni jiet ta' phenytoin fil-plażma li tirriżulta f'sintomi ta' intossikazzjoni ta' phenytoin f'każijiet individwali, ġew irrapportati waqt l-użu ta' capecitabine flimkien ma' phenytoin.

Pazjenti li qed jieħdu phenytoin flimkien ma' capecitabine għandhom jiġu osservati regolarmen għal żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' phenytoin fil-plażma.

#### Folinic acid/folic acid

Studju ta' tħalli b'capecitabine u folinic acid indika li folinic acid m'għandu l-ebda effett maġġuri fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu. Madankollu, folinic acid għandu effett fuq il-farmakodinamika ta' capecitabine u t-tossiċità tiegħu tista' tīgħi msahħha minn folinic acid: id-doża massima tollerata (MTD) ta' capecitabine waħdu bl-użu ta' kors intermittenti huwa ta'  $3000 \text{ mg/m}^2$  kuljum filwaqt li l-MTD hija biss ta'  $2000 \text{ mg/m}^2$  kuljum meta capecitabine jittieħed flimkien ma' folinic acid ( $30 \text{ mg meħud mill-halq darbejn kuljum}$ ). It-tossiċità msahħha tista' tkun rilevanti meta wieħed jaqleb minn 5-FU/LV għall-kors b'capecitabine. Dan jista' jkun rilevanti wkoll b'supplimentazzjoni ta' folic acid għal defiċjenza ta' folate minħabba x-xebħ bejn folinic acid u folic acid.

#### Antacidi

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

#### Allopurinol

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'  $2000 \text{ mg/m}^2$  kuljum meta meħud flimkien ma' interferon alfa-2a ( $3 \text{ MIU/m}^2$  kuljum) imqabbla ma'  $3000 \text{ mg/m}^2$  kuljum meta capecitabine jintuża waħdu.

#### Radjuterapija

L-MTD ta' capecitabine waħdu bl-użu ta' kors intermittenti hija ta'  $3000 \text{ mg/m}^2$  kuljum, filwaqt, meta kkombinat ma' radjuterapija għall-kancer fir-rektum, l-MTD ta' capecitabine hija  $2000 \text{ mg/m}^2$  kuljum bl-użu ta' programm kontinwu jew mogħti kuljum mit-Tnejn sal-Ğimħa waqt kors ta' sitt ġimġħat ta' radjuterapija.

#### Oxaliplatin

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

#### Bevacizumab

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

#### Interazzjoni ma' l-ikel

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

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġi**

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

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li qed jircieu kura b'capecitabine. Jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu capecitabine, għandu jiġi spjegat ir-riskju possibbli għall-fet. Waqt it-trattament u għal 6 xhur wara l-ahħar doža ta' capecitabine, għandu jintuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

Abbaži ta' sejbiet dwar it-tossicità ġenetika, il-pazjenti rgiel bi shab nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċeazzjoni effettiva waqt it-trattament u għal 3 xhur wara l-aħħar doža ta' capecitabine.

#### Tqala

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

#### Treddiġi

Mhuwiex magħruf jekk capecitabine joħroġx fil-ħalib tas-sider uman. Ma twettaq l-ebda studju bixx jiġi evalwat l-impatt ta' capecitabine fuq il-produzzjoni tal-ħalib u l-preżenza tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fi ġrieden li kienu qed jreddgħu, ammonti konsiderevoli ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu nstabu fil-ħalib. Peress li l-potenzjal ta' ħsara għat-tarbija mredda' mhuwiex magħruf, it-treddiġi għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'capecitabine u għal ġimägħtejn wara l-aħħar doža.

#### Fertility

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

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

### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

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

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil globali ta' sigurtà ta' capecitabine huwa bbażat fuq tagħrif minn aktar minn 3,000 pazjent 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 awżejjar ja f'kanċer tal-kolon huma komparabbli. Ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji ta' l-istudji maġġuri, inkluż id-disinji ta' l-istudju u r-riżultati maġġuri ta' l-effikaċċa.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs) relatati mal-kura rrapporati b'mod frekwenti u/jew ta' rilevanza klinika kienu disturbi gastro-intestinali (specjalment dijarea, tqalligħ, rimettar, uġiġħ addominali, stomatite), s-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (eritrodisasteżja palmari-plantari), għejja, astenja, anoreksja, kardjotossicità, disfunkzjoni renali miżjudha f'dawk b'funzjoni renali kompromessa minn qabel, u trombozi/emboliżmu.

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

ADRs ikkunsidrati mill-investigatur bħala possibbilment, probabbilment jew remotament relatati ma' l-ghoti ta' capecitabine huma mniżzla f'Tabbera 5 għal capecitabine mogħti bħala monoterapija u f'Tabbera 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 ġafna ( $\geq 1/10$ ), 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 ġafna (<  $1/10,000$ ). 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 analizi globali ta' tagħrif dwar is-sigurta minn tliet studji maġguri li kienu jinkludu aktar minn 1900 pazjent (studji M66001, SO14695, u SO14796). L-ADRs huma miżjudha mal-ğruppi ta' frekwenza xieraq skond l-inċidenza totali mill-analizi globali.

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

Sistema tal-Ġisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu ghall-ħajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari Hafna <i>(Esperjenza ta' wara t-Tqegħid fis-Suq)</i>
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Infezzjoni virali ta' l-Herpes, Nasofaringite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel	Sepsis, Infezzjoni fl-apparat ta' l-awrina, Ċellulite, Tonsillite, Faringite, Kandidajasi orali, Influwenza, Gastroenterite, Infezzjoni mill-moffa, Infezzjoni, Axxess f'sinna	
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux specifikati (inkluži cesti u polipi)</i>	-	-	Lipoma	
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>	-	Newtopenija, Anemija	Newtopenija biddeni, Pančitopenija, Granuločitopenija, Trombočitopenija, Lewkopenija, Anemija emolitika, Proporzjon normalizzat Internazzjonali (INR) miżjud/Hinta Prothrombin imtawwal	
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	-	Sensittività eċċessiva	Anġjoedema (rari)
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	Anoreksja	Deidratazzjoni, Tnaqqis fil-piż	Dijabete, Ipokalimja, Disturbi fl-aptit, Nutrizzjoni hażina, Ipertrigliceridemija	
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	-	Nuqqas ta' rqad, Depressjoni	Stat ta' konfużjoni, Attakk ta' paniku, Burdata deppressa, Tnaqqis fil-libido	

<b>Sistema tal- Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna <i>Kull grad</i></b>	<b>Komuni <i>Kull grad</i></b>	<b>Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu ghall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i></b>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqegħid fis-Suq)</b>
<i>Disturbi fis-sistema nervuža</i>	-	Ugħiġħ ta' ras, Letargija, Sturdament, Parasteżija, Disgewsja	Afasja, Nuqqas tal-memorja, Ataxja, Sinkope, Disturbi fil-bilanc, Disturbi fis-sensi, Newropatija periferali	Lewkoenċefalopatija tossika (rari hafna)
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	-	Żjeda fid-dmugħ, Konguntivite, Irritazzjoni fl-ghajnejn	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, Diplopja	Stenoži tal-kanal tad-dmugħ (rari), Disturbi fil-kornea (rari), keratite (rari), keratite ttikkjata (rari)
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	-	Vertigo, Ugħiġ fil-widnejn	
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	-	Anġina instabbi, Anġina 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), Vażospażmu (rari)
<i>Disturbi vaskulari</i>	-	Tromboflebite	Tromboži fil-vini l-kbar, Ipertensjoni, Petekje, Fwawar, Kesha fil-periferi	
<i>Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali</i>	-	Qtuġħ ta' nifs, Epistassi, Sogħla, Rinorreja	Embolizmu pulmonari, Pnewmotorax, Emoptisi, Ażżma, Qtuġħ ta' nifs ma'l-eżerċizzju	

<b>Sistema tal- Ĝisem</b>	<b>Komuni Hafna <i>Kull grad</i></b>	<b>Komuni <i>Kull grad</i></b>	<b>Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu ghall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i></b>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqegħid fis-Suq)</b>
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Dijarea, Rimettar, Tqalligh, Stomatite, Uġiġħ addominali	Fsada gastro-intestinali, Stitikezza, Uġiġħ fil-parti ta' fuq ta' l-addome, Dispepsja, Gass, Halq xott	Sadd intestinali, Axxite, Enterite, Gastrite, Disfagijsa, Uġiġħ fil-parti t'isfel ta' l-addome, Osofagite, Skumdità addominali, Marda ta' rifluss gastro-osofagali, Kolite, Demm fl-ippurgar	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Iperbilirubinemija, Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Suffeja	Insufficjenza tal-fwied (rari), Epatite kolestatika (rari)
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	Sindrome ta' eritrodisasteżja palmar-plantari**	Raxx, Alopecia, 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' tifkira tar-radjazzjoni	<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 muskul-skeletrali u tal-connective tissue</i>	-	Uġiġħ fl-estremitajiet, Uġiġħ fid-dahar, Artralgja	Nefha fil-ġogi, Uġiġħ fl-ghadam, Uġiġħ fil-wiċċ, Eghħbusija muskul-skeletrali, Dgħjufija muskolari	
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	-	-	Idronefroži, Inkontinenza ta' l-awrina, Ematurja, Nokturja, Žjeda tal-krejatinina fid-demm	
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	-	-	Emorraġja fil-vagina	

Sistema tal- ġisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Mhux Komuni <i>Severi u/jew ta' periklu ghall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</i>	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqegħid fis- Suq)
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Għeja, Astenja	Deni, Edima periferali, Thossox ma tiflaħx, Uġiġħ fis-sider	Edima, Tertir, Marda bħall-influwenza, Rogħda, Żjeda tat- temperatura tal- ġisem	

\*\* Abbaži tal-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, sindrome ta' eritrodisasteżja 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 miżjudha mal-grupp ta' frekwenza xieraq (Komuni ħafna jew Komuni) skond l-ogħla incidenza osservata f'xi wieħed mill-provi kliniči maġġuri u huma miżjudha 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 rrapporati għal capecitabine f'terapija kombinata huma konsistenti ma' l-ADRs irrapportati għall-monterapija b'capecitabine jew irrapportati għall-monterapija bil-prodott mediciinali kombinat (fil-letteratura u/jew sommarju tal-karatterisiti tal-prodott rispettiv).

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

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

Sistema tal- Gisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqegħid fis-Suq)	
<i>Infelizzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	-	Herpes zoster, Infelizzjoni fl-apparat ta' l-awrina, Kandidajasi orali, Infelizzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, Rinita, Influwenza, +Infelizzjoni, Herpes orali		
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>	+Newtropenija, +Lewkopenija, +Anemija, +Deni newtropeniku, Tromboċitopenija	Depressjoni tal-mudullun, +Newtropenija bid-deni		
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	-	Sensittività ċċessiva		
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutriżzjoni</i>	Tnaqqis fl-apptit	Ipokalimja, Iponatrimja, Ipomagnesimja, Ipokalcemja, Iperglicemja		
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	-	Disturbi fl-irqad, Ansjetà		
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Parastežija, Disastežija, Newropatija periferali, Newropatija sensorjali periferali, Disgewżja, Uġiġħ ta' ras	Newrotossicità, Tregħid, Nevalgħja, Reazzjoni ta' sensittività ċċessiva, Ipoestesija		
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	Żjeda fid-dmugħ	Disturbi fil-vista, Għajn tinħass xotta, Uġiġħ fl-ġħajnejn, 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		

<b>Sistema tal- Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna <i>Kull grad</i></b>	<b>Komuni <i>Kull grad</i></b>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqegħid fis-Suq)</b>	
<i>Disturbi vaskulari</i>	Edima fir-riġlejn, Pressjoni għolja, +Embolizmu u tromboži	Fwawar, Pressjoni baxxa, Kriżi ipertensiva, Fwawar, Infjammazzjoni fil-vini		
<i>Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali</i>	Ugħiġ fil- grīzmejn, Disasteżja tal- farinġi	Sulluzzu, Ugħiġ faringolarinqali, Disfonija		
<i>Disturbi gastro- intestinali</i>	Stitikezza, Dispepsja	Emorragija fl- apparat gastro- intestinali ta' fuq, Ulċerazzjoni fil- ħalq, Gastrite, Distensjoni abdominali, marda tar-rifluss gastro- osofagali, Ugħiġ fil-ħalq, Disfaġija, Emorragija mir- rektum, Ugħiġ fil- parti t'isfel ta' l- addome, Disestesija orali, parestesija orali, Ipoestesija, Skomdu abdominali		

Sistema tal- Ĝisem	Komuni Hafna <i>Kull grad</i>	Komuni <i>Kull grad</i>	Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqegħid fis-Suq)	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Funzjoni epatika mhux normali		
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	Alopeċja, Disturb fid-dwiefer	Iperidrosi, Raxx b'eritema, Urtikarja, Tgħereq hafna matul il-lejl		
<i>Disturbi muskolu- skeletal u tal- connective tissue</i>	Mijalġja, Artralgja, Uġiġħ fl-estremitajiet	Uġiġħ fix-xedaq, Spażmi fil- muskoli, Trismus, Indebboliment muskolari		
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	-	Ematurja, Proteina fl-awrina, Tnaqqis fit-tnejħħija tal- krejatinina mill- kliewi, Disurja	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni (rari)	
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Deni, Debbulizza, +Letargija, Intolleranza għat- temperatura	Infjammazzjoni fil-mukoża, Uġiġħ fid-dirghajn jew/u fir-riglejn, Uġiġħ, Rogħda ta' bard, Uġiġħ fis-sider, Marda bħall- infulwenza, +Deni, Reazzjoni relatata ma' l-infużjoni, Reazzjoni fis-sit ta' l-injezzjoni, Uġiġħ fis-sit ta' l- infużjoni, Uġiġħ fis-sit ta' l- injezzjoni		
<i>Koriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi procedura</i>	-	Kontużjoni		

<sup>+</sup>Għal kull terminu, l-ghadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq ADRs ta' kull grad. Għal termini immarkati b’“+”, l-ghadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq ADRs ta' grad 3-4. L-ADRs huma miżjudha skond l-ogħla incidenza osservata f'wieħed mill-provi ta' taħlita maġġuri.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjoniċċi avversi magħżula

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

Għad-doža ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> capecitabine darbejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimħat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 53% sa 60% fil-provi ta' monoterapija b'capecitabine (inkluż studji b'terapija awżiljarja f'kanċer tal-kolon, kura ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum, u kura tal-kanċer tas-sider) u kienet osservata frekwenza ta' 63% fil-grupp ta' capecitabine/docetaxel għall-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider. Għad-doža ta' 1000 mg/m<sup>2</sup> capecitabine darbejn kuljum fi ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimħat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 22% sa 30% f'terapija kombinata ta' capecitabine.

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

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' żjeda fir-riskju ta' žvilupp ta' HFS: żjeda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, tnaqqis fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1\*kg), żjeda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimġħat, żjeda fit-tul ta' kura taħt studju (ġimġħat), żjeda fl-età (b'żjidiet ta' 10 snin), sess femminili, u ECOG *performance status* fil-linja baži tajjeb (0 kontra ≥1).

#### Dijarea (ara sezzjoni 4.4)

Capecitabine jista' jinduči 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' żjeda fir-riskju ta' žvilupp ta' dijarea: żjeda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, żjeda fit-tul ta' kura taħt studju (ġimġħat), żjeda 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' žvilupp ta' dijarea: żjeda fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1\*) u żjeda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimġħat.

#### 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 kliniči li kienu jinkludu 949 pazjent (2 provi kliniči ta' faži III u 5 ta' faži 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: kardjomijopatija, insuffiċjenza kardijaka, mewt f'daqqa, u ekstrasistoli ventrikulari.

#### Enċefalopatija

Barra mill-ADRs deskritti fit-Tabelli 4 u 5, u bbażat fuq analiżi globali minn tagħrif kliniku dwar is-sigurtà minn 7 provi kliniči, enċefalopatija 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 irrapportati r-reazzjonijiet avversi tal-mediċina li ġejjin: irritazzjoni fl-ghajnejn, nefha fl-ghajnejn, raxx tal-ġilda, uġiġi ta' ras, parestesija, dijarea, tqalligh, irritazzjoni gastrika, u rimettar.

#### Popolazzjonijiet specjali

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

Analiżi ta' tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti b'età ta'  $\geq 60$  sena kkurati b'monoterapija ta' capecitabine u analiżi ta' pazjenti kkurati b'terapija mhalla ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel uriet żjeda 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'  $\geq 60$  sena kkurati b'capecitabine flimkien ma' docetaxel kellhom irtirar aktar kmieni mill-kura minħabba reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta'  $< 60$  sena.

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

#### Sess

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

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

Analizi 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 baži, uriet żjeda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 u 4 relatati mal-kura meta mqabbbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali (36% f'pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliewi n=268, vs. 41% f'indeboliment hafif n=257 u 54% f'indeboliment moderat n=59, rispettivament) (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment moderat fil-funzjoni renali wrew żjeda fir-rata ta' tnaqqis fid-doża (44%) vs. 33% u 32% f'pazjenti bl-ebda indeboliment jew indeboliment hafif tal-kliewi, u żjeda ta' rtirar kmieni mill-kura (rtirar ta' 21% waqt l-ewwel żewġ cikli) vs. 5% u 8% f'pazjenti bl-ebda indeboliment jew indeboliment moderat tal-kliewi.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw 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 tqalligh, rimettar, dijarea, mukożite, irritazzjoni gastro-intestinali u fsada, u depressjoni tal-mudullun. L-immaniġġjar mediku ta' doża eċċessiva għandu jinkludi interventi medici u terapewtici tas-soltu u li huma maħsuba biex jikkoregu is-sintomi klinici preżenti u biex jevitaw il-kumplikazzjoniet possibbli tagħhom.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI**

#### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: agenti antineoplastici, antimetaboliti, analogi pirimidiniċi, Kodiċi ATC: L01BC06

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

Hemm evidenza li l-metabolizmu 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 joħloq defiċċjenza ta' thymidine li tikkawża żvilupp żbilanċjat u l-mewt taċ-ċellula. L-effetti ta' nuqqas ta' DNA u RNA jidhru l-aktar fuq dawk iċ-ċelluli li jipproliferaw l-iżjed malajr u li jimmetabolizzaw 5-FU b'rata aktar mgħaġġla.

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

##### *Monoterapija b'capecitabine f'kanċer awżiljarju tal-kolon*

Tagħrif minn prova klinika ta' fażi III multicentre, randomized u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer fil-kolon ta' stadju III (Dukes' C) jiissapportja 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/m<sup>2</sup> darbejn kuljum għal ġimħtejnej segwit minn perjodu ta' waqtien ta' ġimħa u mogħti bhala cikli ta' 3 ġimħat għal 24 ġimħa) jew 5-FU u leucovorin (program ta' Mayo Clinic: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorin fil-vini segwit minn 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU bolus fil-vini, mill-ewwel sal-hames jum, kull 28 jum għal 24 ġimħa). 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-analizi kien 6.9 snin. F'analizi Cox multivarjat, ippjanat minn qabel, kienet dimostrata is-superiorità ta' capecitabine meta mqabbel ma' 5-FU/LV bhala bolus. Il-fatturi li ġejjin kienu spesifikati minn qabel fil-pjan ta' analizi statistika għall-inklużjoni fil-mudell: età, hin mill-kirurgija sar-randomisation, sess, livelli ta' CEA fil-linja baži, glandoli limfatiċi fil-linja baži, u pajjiż. Fil-popolazzjoni randomised kompletament, capecitabine ntware 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' tħallita f'kanċer awżiljarju tal-kolon*

Tagħrif minn prova klinika multicentre, randomised u kkontrollata ta' faži 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 čikli ta' 3 ġimħat għal 24 ġimħa b'capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għall-ġimħtejn segwit b'perijodu ta' mistrieh ta' ġimħa) flimkien ma' oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> infużjoni fil-vini fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel ġurnata kull 3 ġimħat); 942 pazjent kienu randomized għall-bolus 5-FU u leucovorin. Fl-analizi 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-analizi għall-mira sekondarja ta' RFS issostni dawn ir-riżultati b'HR ta' 0.78 (95% CI=[0.67; 0.92]; p=0.0024) għal XELOX kontra 5-FU/LV. XELOX wera tendenza lejn OS superjuri b'HR ta' 0.87 (95% CI=[0.72; 1.05]; p=0.1486) li 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-effiċċa huwa bbażat fuq medjan ta' żmien ta' osservazzjoni ta' 59 xahar għal OS u 57 xahar għal DFS. Fil-popolazzjoni ITT, ir-rata ta' rtirar minħabba avvenimenti avversi kienet oħla 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 kliniči kkontrollati ta' faži 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/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimħtejn segwiti minn perjodu ta' ġimħa ta' waqfien tal-kura u mogħtija bhala čikli ta' 3 ġimħat). 604 pazjenti gew randomised għall-kura b'5-FU u leucovorin (kors ta' Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorin ġol-vini segwit minn 425 mg/m<sup>2</sup> 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) kien 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' mediciċini li jittieħdu flimkien.

#### *Terapija ta' tħallita ghall-kura preferita ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum*

Tagħrif minn studju kliniku multicentre, randomised, ikkontrollat ta' faži III (NO16966) isostni l-użu ta' capecitabine f'tħallita ma' oxaliplatin jew f'tħallita 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)

	<b>Kura</b>	<b>Doža tal-Bidu</b>	<b>Skeda</b>
FOLFOX-4 jew FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini 2 hr	Oxaliplatin fl-Ewwel Ĝurnata, kull ġimaginej
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini 2 hr	Leucovorin fl-Ewwel u fit-Tieni Ĝurnata, kull ġimaginej
	5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini bolus, segwit minn 600 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini 22 hr	Bolus/injezzjoni ġol-vini ta' 5-fluorouracil, kull wieħed fl-Ewwel u fit-Tieni Ĝurnata, kull ġimaginej
	Plaċebo jew Bevacizumab	5 mg/kg ġol-vini 30-90 mins	Fl-Ewwel Ĝurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimaginej
XELOX jew XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini 2 hr	Oxaliplatin Ĝurnata, kull 3 ġimghat
	capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> mill-ħalq darbtejn kuljum	capecitabine mill-ħalq darbtejn kuljum ghall-ġimaginej (segwit minn ġimha waħda mingħajr kura)
	Plaċebo jew Bevacizumab	7.5 mg/kg ġol-vini 30-90 mins	Fl-Ewwel Ĝurnata, qabel XELOX, kull 3 ġimghat

5-Fluorouracil: Injezzjoni bolus ġol-vini immedjatament wara leucovorin

F'paragun globali ntweri li l-gruppi li fihom XELOX ma kienux inferjuri meta mqabbla ma' gruppi li fihom FOLFOX-4 f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni ta' pazjenti eligibbi 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 analizi esploratorju specifikat 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-analizi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tīgi kkurata kien ta' sena punt ħamsa; tagħrif minn analizi wara sena oħra ta' visti ta' wara huwa nkluz ukoll f'Tabella 8. Madankollu, l-analizi tal-PFS wara l-kura ma kkonfermax ir-riżultati ta' l-analizi ġenerali tal-PFS u tal-OS: il-hazard ratio ta' XELOX kontra FOLFOX-4 kien ta' 1.24 b'97.5% CI 1.07 - 1.44. Għalkemm analizi tas-sensittivitā juri li differenza fl-iskeda tal-kors u fil-ħinijiet ta' l-istima tat-tumur ikollhom impatt fuq l-analizi tal-PFS wara l-kura, ma nstabitx spjegazzjoni kompleta għal dan ir-riżultat.

Tabella 8 Riżultati importanti ta' l-effikaċċja għall-analizi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' Studju NO16966

<b>ANALIZI PRIMARJA</b>			
	<b>XELOX/ XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)</b>	<b>FOLFOX-4/ FOLFOX- 4+P /FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)</b>	
<b>Popolazzjoni</b>	<b>Hin Medjan sa l-Avveniment (Granet)</b>		<b>HR (97.5% CI)</b>
<b>Parametru: Sopravivenza mingħajr Progressjoni</b>			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
<b>Parametru: Sopravivenza Globali</b>			

EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)
<b>SENA OHRA TA' VISTI TA' WARA</b>			
<b>Popolazzjoni</b>	<b>Hin Medjan sa l-Avveniment (Granet)</b>		<b>HR (97.5% CI)</b>
<b>Parametru: Sopravivenza mingħajr Progrssjoni</b>			
EPP	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ITT	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
<b>Parametru: Sopravivenza Globali</b>			
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 kskurati

Fi studju randomised u kkontrollat ta' faži III (CAIRO), kien studjat l-effett tal-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 1000 mg/m<sup>2</sup> għal ġimħtejn kull 3 ġimħat 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/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) bħala kura primarja, irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata) bħala kura sekondarja, u taħlita ta' capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) ma' oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata) bħala kura terzjarja. Kura kkombinata ikkonsistiet minn capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) flimkien ma' irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata) (XELIRI) bħala kura primarja u capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) u oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata) bħala kura sekondarja. Iċ-ċikli kollha ta' kura ingħataw f'intervalli ta' 3 ġimħat. Fil-kura primarja il-medjan tas-sopravivenza mingħajr progesjoni fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġi kskurati 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 assocjat ma' incidenza akbar ta' tossicità gastro-intestinali u newtropenija 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/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum fi granet 1 sa 14 ta' ċiklu ta' tliet ġimħat flimkien ma' irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> f'jum 1. Fl-akbar studju (BICC-C), il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu open label FOLFIRI (n=144), 5-FU bħala bolus (mIFL) (n=145) jew XELIRI (n=141) u barra dan kienu randomised biex jirċievu kura double-blind b'celecoxib jew plaċebo. PFS medjana kienet ta' 7.6 xhur għal FOLFIRI, 5.9 xhur għal mIFL (p=0.004 għall-paragun ma' FOLFIRI), u 5.8 xhur għal XELIRI (p=0.015). OS medjana kienet ta' 23.1 xhur għal FOLFIRI, 17.6 xhur għal mIFL (p=0.09), u 18.9 xhur għal XELIRI (p=0.27). Pazjenti kskurati b'XELIRI kelhom tossicità 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 plaċebo. Iż-żmien medjan ta' PFS u ta' sopravivenza globali (OS - overall survival) kienu iqsar għal XELIRI kontra FOLFIRI (PFS ta' 5.9 kontra 9.6 xhur u OS ta' 14.8 kontra 19.9 xhur), u barra dan kien rrappurtati rati eċċessivi ta' dijarea f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ta' XELIRI (41% XELIRI, 5.1% FOLFIRI).

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

Ir-rata ta' rispons globali kienet ta' 49% fil-grupp ta' XELIRI u ta' 48% fil-grupp ta' FOLFIRI ( $p=0.76$ ). Fl-ahħar tal-kura, 37% tal-pazjenti fil-grupp ta' XELIRI u 26% tal-pazjenti fil-grupp ta' FOLFIRI kienu mingħajr evidenza tal-marda ( $p=0.56$ ). It-tossiċità kienet simili bejn il-kuri bl-ecċeżżjoni ta' newtropenija li kienet irrapprtata 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 assoċċiat ma' FOLFIRI (HR, 0.76; CI ta' 95%, 0.62-0.95;  $P <0.01$ ), riżultat parzialment ikkawżat minn tolleranza baxxa ghall-korsijiet ta' XELIRI użati.

Data minn studju kliniku randomised (Souglos 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). Ghall-Grupp B, il-kors ta' XELIRI uža capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata + irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) medjana kienet ta' 10.0 u 8.9 xhur;  $p=0.64$ , is-sopravivenza globali kienet ta' 25.7 u 27.5 xhur;  $p=0.55$  u r-rati ta' rispons kienet ta' 45.5 u 39.8%;  $p=0.32$  għal FOLFIRI-Bev u XELIRI-Bev, rispettivament. Pazjenti kkurati b'XELIRI + bevacizumab irrapprtaw incidenza ogħla b'mod sinifikanti ta' dijarea, newtropenija 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' faži II, b'aktar minn ċentru wieħed, randomised u kkontrollat (AIO KRK 0604) issostni l-užu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 800 mg/m<sup>2</sup> għal ġimħajnej kull 3 ġimgħat flimkien ma' irinotecan u bevacizumab ghall-kura primarja ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. 120 pazjent kienu randomised ghall-kors modifikat ta' XELIRI b'capecitabine (800 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimħajnej segwit minn perjodu mingħajr kura ta' 7 ijiem), irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ta' 30 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bħala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat); 127 pazjent kienu randomised ghall-kura b'capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimħajnej segwit minn perjodu mingħajr kura ta' 7 ijiem), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ta' sagħtejn f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bħala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat). Wara tul medju ta' seġġitu ghall-popolazzjoni tal-istudju ta' 26.2 xhur, responsi ghall-kura kienet kif jidher f'tabella 8.

Tabella 9 Riżultati ewlenin tal-effikaċċja ghall-kura istudju AIO KRK

	<b>XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)</b>	<b>XELIRI modifikat + bevacizumab (ITT: N= 120)</b>	<b>Proporzione ta' periklu CI ta' 95% Valur p</b>
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni wara 6 xhur</b>			
ITT	76%	84%	-
CI ta' 95%	69 - 84%	77 - 90%	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni medjana</b>			
ITT	10.4 xhur	12.1 xhur	0.93
CI ta' 95%	9.0 - 12.0	10.8 - 13.2	0.82 - 1.07 $P=0.30$
<b>Sopravivenza globali medjana</b>			
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' taħlita fil-kura tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Tagħrif minn studju kliniku b'ħafna ċentri, randomised, ikkontrollat ta' faži III (NO16967) isostni l-užu ta' capecitabine f'taħlita ma' oxaliplatin ghall-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 ghall-kura b'XELOX jew FOLFOX-4. Ghall-iskeda ta' dožagg ta' XELOX u FOLFOX-4 (mingħajr iż-żjeda 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 analizi wara 6 xħur oħra ta' visti ta' wara wkoll huma inkluži f'Tabberha 10.

Tabella 10 Riżultati importanti ta' l-effikaċċja 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)	
<b>Popolazzjoni</b>	<b>Hin Medjan sa l-Avveniment (Granet)</b>		<b>HR (95% CI)</b>
<b>Parametru: Sopravivenza mingħajr Progressjoni</b>			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
<b>Parameter: Sopravivenza globali</b>			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
<b>6 XHUR OHRA TA' VISTI TA' WARÀ</b>			
<b>Popolazzjoni</b>	<b>Hin Medjan sa l-Avveniment (Granet)</b>		<b>HR (95% CI)</b>
<b>Parametru: Sopravivenza mingħajr Progrssjoni</b>			
PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
<b>Parametru: Sopravivenza Globali</b>			
PPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

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

#### Kanċer avvanzat ta' l-istonku:

Tagħrif minn prova klinika ta' fażi III multicentre, randomised u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer avvanzat ta' l-istonku jissapportja l-użu ta' capecitabine għall-kura primarja ta' kanċer avvanzat ta' l-istonku (ML 17032). F'din il-prova, 160 pazjent kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għall-ġimħejnej segwit minn perjodu ta' waqtien ta' 7 tijiem) u cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn kull 3 ġimħat). Total ta' 156 pazjent kienu randomised għall-kura b'5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> kuljum, infużjoni kontinwa fl-ewwel sal-ħames jum kull 3 ġimħat) u cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum, kull 3 ġimħat). Capecitabine f'taħlita ma' cisplatin ma' kienx inferjuri għal 5-FU f'taħlita ma' cisplatin f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni f'analizi skond il-protokoll (hazard ratio 0.81; 95% CI 0.63 - 1.04). Il-medjan tas-sopravivenza mingħajr progressjoni kien ta' 5.6 xħur (capecitabine + cisplatin) versus 5.0 xħur (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 xħur (capecitabine + cisplatin) versus 9.3 xħur (5-FU + cisplatin).

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

- ECF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bħala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimħat), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimħat) u 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> mogħti kuljum bħala infużjoni kontinwa permezz ta' linja centrali).
- ECX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bħala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimħat), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> mogħti bħala infużjoni fuq sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimħat), u capecitabine (625 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum b'mod kontinwu).
- EOF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bħala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimħat), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> mogħti bħala infużjoni fuq sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimħat), u 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> mogħti kuljum bħala infużjoni kontinwa permezz ta' linja centrali).
- EOX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bħala bolus fl-ewwel jum kull 3 ġimħat), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> mogħti bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum kull 3 ġimħat), u capecitabine (625 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum b'mod kontinwu).

L-analizi ta' effikaċċja primarja f'popolazzjoni skond il-protokoll wriet nuqqas ta' inferiorità 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 xħur f'korsijiet bbażati fuq capecitabine u 9.6 xħur f'korsijiet bbażati fuq 5-FU. Il-medjan tas-sopravvivenza globali kien ta' 10.0 xħur f'korsijiet bbażati fuq cisplatin u 10.4 xħur f'korsijiet bbażati fuq oxaliplatin.

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

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

Meta-analizi ta' sitt provi klinici (studji SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) isostnu is-sostituzzjoni ta' 5-FU minn capecitabine f'kura waħedha u ta' taħlita f'kanċer gastro-intestinali. L-analizi globali tħalli 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 fihom capecitabine mhumiex inferjuri għall-korsijiet li fihom 5-FU.

#### Kanċer tas-sider

*Terapija kombinata b'capecitabine u docetaxel f'kanċer avvanzat lokalment jew metastatiku tas-sider*  
 Tagħrif minn prova klinika waħda kkontrollata, multicentre u randomised ta' faži III, tissapportja l-uža ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija čitotossika, li tħalli anthracycline. F'din il-prova, 255 pazjent ġew randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimħtejn segwit minn perijodu ta' ġimħha ta' waqfien tal-kura, u docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimħat). 256 pazjent kienu randomised għall-kura b'docetaxel waħdu (100 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni gol-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimħat). Is-sopravivenza kienet oħla 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 oggettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni li ġiet randomised (valutazzjoni investigattiva) kien 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 klinici, multicentre ta' faži II jissapportjaw l-uža ta' monoterapija ta' capecitabine għall-kura ta' pazjenti wara l-falliment ta' taxanes u kors ta' kemjoterapija li fiha anthracycline jew għal-dawk il-pazjenti li għalihom kura b'anthracycline mhix indikata. F'dawn il-provi, total ta' 236 pazjent kienu kkurati b'capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimħtejn

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

### Indikazzjonijet kollha

Meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'tagħrif minn aktar minn 4700 pazjenti kkurati b'capecitabine bhala 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 žviluppaw is-sindrome ta' l-idejn u s-saqajn (HFS) kellhom sopravivenza totali itwal meta mqabel ma' pazjenti li ma žviluppawx HFS: sopravivenza totali medjana 1100 ġurnata (95% CI 1007;1200) vs 691 ġurnata (95% CI 638; 754) b'proporzjon ta' 0.61 (95% CI 0.56; 0.66).

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenċija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott medicinali 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' doža ta'  $502\text{-}3514 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$ . 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 jixxiebhu. L-AUC ta' 5-FU kienet 30%-35% oħla fl-14-il jum. Tnaqqis fid-doža ta' capecitabine tnaqqas l-espożizzjoni sistematika għal 5-FU aktar minn proporzjonali mad-doža, minħabba farmakokinetika mhux linejari għall-metabolit attiv.

### Assorbiment

Wara l-ghoti orali, capecitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv, segwit minn bidla estensiva għall-metaboliti, 5'-DFCR u 5'-DFUR. L-ghoti ma' l-ikel inaqqsas 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'doža ta'  $1250 \text{ mg/m}^2$  fl-14-il jum bl-ghoti wara t-teħid ta' l-ikel, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $C_{max}$  f' $\mu\text{g/ml}$ ) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 u 5.46 rispettivament. Il-ħin għall-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $T_{max}$  f'sieħħat) kienu ta' 1.50, 2.00, 2.00 u 3.34. Il-valuri ta'  $AUC_{0-\infty}$  f' $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  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-enżimi involuti fl-attivazzjoni katalitika jinstabu f'tessuti tat-tumur iżda wkoll f'tessuti normali, għalkemm is-soltu f'livelli aktar baxxi. Il-biotrasformazzjoni enżimatika sekwenzjali ta' capecitabine għal 5-FU twassal għal konċentrazzjonijiet oħla f'tessuti tat-tumur. Fil-każ ta' tumuri tal-kolon u tar-rektum, il-biċċa l-kbira tal-produzzjoni ta' 5-FU tidher li hija lokalizzata f'ċelluli stromali tat-tumur. Wara l-ghoti ta' capecitabine mill-ħalq lill-pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum, il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' 5-FU f'tumuri tal-kolon u tar-rektum għal tessuti fil-qrib kienet ta' 3.2 (li kienet tvarja minn 0.9 għal 8.0). Il-proporzjon ta' konċentrazzjoni ta' 5-FU fit-tumur għal plażma kienet ta' 21.4 (li kienet tvarja minn 3.9 għal 59.9, n=8) filwaqt li l-proporzjon f'tessuti f'saħħithom għal plażma kienet ta' 8.9 (li kienet tvarja minn 3.0 għal 25.8, n=8). L-attività ta' thymidine phosphorylase kienet imkejla u nstabet li kienet 4 darbiet iż-żejjed f'tumur primarju tal-kolon u tar-rektum milli f'tessut normali

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

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

### Eliminazzjoni

Il-half-life ta' l-eliminazzjoni ( $t_{1/2}$  f'sieghat) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 u 3.23 rispettivament. Capecitabine u l-metaboliti tiegħu huma mnejħi mill-ġisem l-aktar fl-awrina; 95.5% tad-doża ta' capecitabine mogħtija huwa rkuprat fl-awrina. It-tnejħija fil-ħmieg hija minima (2.6%). Il-metabolit maġġuri mnejħi mill-ġisem fl-awrina huwa FBAL, li jirrappreżenta 57% tad-doża mogħtija. Madwar 3% tad-doża mogħtija titnejha 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 viċċeversa 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 specjalji

Analizi farmakokinetika fuq il-popolazzjoni kienet magħmul wara l-kura b'capecitabine f'505 pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum li nghataw doża ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum. Is-sess, il-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi fil-fwied fil-linjal 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-biodisponibiltà ta' capecitabine u l-espożizzjoni għal 5-FU jistgħu jiżdiedu meta mqabbla ma' pazjenti bl-ebda indeboliment tal-fwied. M'hemm l-ebda informazzjoni farmakokinetika fuq pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

*Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi:* Ibbażat fuq studju tal-farmakokinetika f'pazjenti bil-kanċer b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal sever, m'hemm l-ebda evidenza ta' effett tat-tnejħija tal-krejatinina fuq il-farmakokinetika tal-medċina intatta u ta' 5-FU. It-tnejħija tal-krejatinina instabel li tinfluwenza l-espożizzjoni sistematika għal 5'-DFUR (żjeda ta' 35% fl-AUC meta t-tnejħija tal-krejatinina tonqos b'50%) u għal FBAL (żjeda ta' 114% fl-AUC meta t-tnejħija tal-krejatinina tonqos b'50%). FBAL huwa metabolit mingħajr attivitā kontra l-proliferazzjoni.

*Anzjani:* Ibbażat fuq analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, li kienet tħinklu pazjenti b'firxa wiesa' ta' etajiet (minn 27 sa 86 sena) u li kienet tħinklu 234 (46%) pazjent li kellhom iż-żejjed 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% żjeda fl-età tirriżulta f'żjeda ta' 15% fl-AUC ta' FBAL). Din iż-żjeda aktarx li hija minħabba tibdil fil-funzjoni renali.

*Fatturi etniċi:* Wara l-għoti mill-ħalq ta' 825 mg/m<sup>2</sup> capecitabine darbtejn kuljum għal 14-il jum, pazjenti Ĝappuniżi (n=18) kellhom  $C_{max}$  għal capecitabine madwar 36% inqas u AUC 24% inqas minn pazjenti Kawkasi (n=22). Pazjenti Ĝappuniżi kellhom ukoll  $C_{max}$  għal FBAL 25% inqas u AUC 34% inqas minn pazjenti Kawkasi. Ir-rilevanza klinika ta' dawn id-differenzi mhixiex magħrufa. L-ebda differenzi sinifikanti ma seħħew fl-espożizzjoni għal metaboliti oħra (5'-DFCR, 5'-DFUR, u 5-FU).

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

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti, l-ghoti kuljum ta' capecitabine mill-ħalq lil xadini cynomolgus u ġrieden, iproduċew effetti tossici fuq is-sistema gastrointestinali, limfatika u emopoetika, tipika għal fluoropyrimidines. Dawn it-tossicita jajiet kienu riversibbli. Tossicità tal-ġilda, karatterizzata minn tibdil deġenerattiv/rigressiv, kienet osservata b'capecitabine. Capecitabine kien nieqes minn tossicita jajiet epatiċi u tas-CNS. Tossicità kardjavaskulari (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-ħalq (1379 mg/m<sup>2</sup>/kuljum).

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

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

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

Capecitabine ma kienx mutaġeniku *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 sejjhet xejra pozittiva f'testijiet fuq il-mikronukleu tal-mudullun tal-ġrieden (*in vivo*).

## 6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

### 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 medicinali**

3 snin

#### **6.4 Prekawzjonijiet specjalni għall-ħażna**

Aluminju/folji tal-aluminju

Dan il-prodott medicinali m'għandu bżonn tal-ebda kundizzjoni specjalni sabiex jinħażen.

Folji tal-PVC/PVdC/Aluminju

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

#### **6.5 In-natura u tal-kontenit u ta' dak li hemm go fis-**

Aluminju/aluminju jew folja tal-PVC/PVdC/Aluminju folja li fiha 30, 60 jew 120 pillola mikṣijin b'rita. Kull pakkett fih 30, 60 jew 120 pillola mikṣijin b'rita.

Folji ta' doża waħda perforati tal-PVC/PVdC/Aluminju li fihom 30, 60 jew 120 pillola mikṣijin b'rita.

Kull pakkett fih 30 x 1, 60 x 1 jew 120 x 1 pillola mikṣija b'rita.

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

#### **6.6 Prekawzjonijiet specjalni għar-rimi għal immaniġġar ieħor**

Għandhom jiġu segwiti proceduri għall-immaniġġar sigur ta' medicini citotossici.

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Spanja

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

EU/12/762/001-003

EU/12/762/004-006

EU/12/762/019-021

EU/12/762/007-009

EU/12/762/010-012

EU/12/762/022-024

EU/12/762/013-015

EU/12/762/016-018

EU/12/762/025-027

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' April 2012

Data tal-aħħar tiġid: Jannar 09, 2017

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

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

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbbli għall-ħruġ tal-lott

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, 32009,  
il-Greċċa

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

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

Prodott medicinali 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-tqeħid 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-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbūl ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbūl 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 minħabba li tasal informazzjoni ġidha li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċjuu r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

Capecitabine Accord 150 mg pilloli miksim b'rita  
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg capecitabine

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola mikсija b'rita  
60 pillola mikсija b'rita  
120 pillola mikсija b'rita  
30 x 1 pillola mikсija b'rita  
60 x 1 pillola mikсija b'rita  
120 x 1 pillola mikсija 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 MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****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 SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGLID 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. KLASIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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-BNIEDDEM**

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**

Użu orali

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

Capecitabine Accord 300 mg pilloli mikstijin b'rita  
capecitabine

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

Kull pillola mikstija b'rita fiha 300 mg capecitabine

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola mikstija b'rita  
60 pillola mikstija b'rita  
120 pillola mikstija b'rita  
30 x 1 pillola mikstija b'rita  
60 x 1 pillola mikstija b'rita  
120 x 1 pillola mikstija 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 MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****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 SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**

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

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

**12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID 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 ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 MEDICINALI**

Capecitabine Accord 300 mg pilloli mikstijin 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**

Użu orali

**TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra****KARTUNA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Capecitabine Accord 500 mg pilloli mikstija b'rita  
capecitabine

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

Kull pillola mikstija b'rita fiha 500 mg capecitabine

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola mikstija b'rita  
60 pillola mikstija b'rita  
120 pillola mikstija b'rita  
30 x 1 pillola mikstija b'rita  
60 x 1 pillola mikstija b'rita  
120 x 1 pillola mikstija 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 MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****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 SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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<sup>a</sup> 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 ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Capecitabine Accord 500 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

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

**Folja**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Capecitabine Accord 500 mg pilloli mikstur 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**

Užu orali

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHALL-UTENT

**Capecitabine Accord 150 mg pilloli miksjin b'rita  
Capecitabine Accord 300 mg pilloli miksjin b'rita  
Capecitabine Accord 500 mg pilloli miksjin b'rita  
capecitabine**

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina għax fih informazzjoni importanti għalik.**

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

### **F'dan il-fuljett:**

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

### **1. X'inhu Capecitabine Accord u għalxiex jintuża**

Capecitabine Accord jappartieni għall-grupp ta' mediċini msejħa "mediċini citostatī", li jwaqqfu l-iżvilupp taċ-ċelluli tal-kanċer. Capecitabine Accord fih capecitabine, li huwa nnifsu muhuwiex aġent citostatiku. 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 jintuża fil-kura ta' kanċer tal-kolon, tar-rektum, ta' l-istonku jew tas-sider. Barra dan, Capecitabine Accord jintuża biex jipprevjeni okkorrenza gdida ta' kanċer tal-kolon wara t-tnejħiha kollha tat-tumur permezz ta' kirurgija.

Capecitabine Accord jista' jintuża waħdu jew f'tahlita ma' mediċini oħra.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Capecitabine Accord**

#### **Tiħux Capecitabine Accord**

- jekk inti allerġiku għal capecitabine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Għandek tgħarrraf lit-tabib tiegħek jekk taf li għandek allergija jew reazzjoni eċċessiva għal din il-mediċina,
- jekk fil-passat kellek reazzjonijiet allerġiči għal terapija bi fluoropyrimidine (grupp ta' medicini kontra l-kanċer bħal fluorouracil),
- jekk inti tqila jew qed treddha',
- jekk għandek livell baxx ħafna ta' ċelloli bojod jew ta' plejtlits fid-demm (lewkopenija, newtropenija jew tromboċiopenija),
- jekk għandek problemi serji fil-fwied jew fil-kliewi,
- jekk taf li m'għandek l-ebda attivitā tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (defiċjenza totali ta' DPD).

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

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Capecitabine Accord, jekk

- jekk taf li għandek defiċjenza parpjali fl-attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)
- jekk għandek membru tal-familja b'defiċjenza parpjali jew totali tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)
- għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi
- għandek jew kellek problemi tal-qalb (pereżempju taħbiha tal-qalb irregolari) jew uġiġ f'sidrek, fix-xedaq jew f'dahrek ikkawżat minn sforz fiżiku u minħabba problemi bil-fluss tad-demm lejn il-qalb
- għandek mard fil-moħħ (pereżempju kanċer li jkun infirex għall-moħħ) jew hsara fin-nervi (newropatijsa)
- għandek żbilanč fil-kalċju (muri f'testijiet tad-demm)
- għandek id-dijabete
- ma tistax iżżomm ikel jew ilma f'gismek minħabba tqalligh u rimettar sever
- għandek id-dijarea
- int jew sirt deidrat
- għandek fit-it wisq jew iżżejjed joni fid-demm tiegħek (żbilanč tal-elettroliti, muri f'test)
- jekk għandek storja ta' problemi fl-ghajnejn għandu mnejn ikollok bżonn aktar monitoraġġ ta' ghajnejk
- jekk għandek reazzjoni severa tal-ġilda.

Defiċjenza ta' DPD:

Id-defiċjenza ta' DPD hija kundizzjoni ġenetika li normalment ma tkunx assoċjata ma' problemi tas-saħħa ħlief jekk tieħu certi mediciċini. Jekk għandek defiċjenza ta' DPD u tieħu Capecitabine Accord, ikollok riskju akbar ta' effetti sekondarji severi (imniżżla taħbi sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli). Hu rrakkomandat li tiġi ttestjat għal defiċjenza ta' DPD qabel tibda t-trattament. Jekk m'għandek l-ebda attività tal-enzima, m'għandekx tieħu Capecitabine Accord. Jekk għandek attività tal-enzima mnaqqsa (defiċjenza parpjali) it-tabib tiegħek jista' jagħmllekk 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-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu jew hadt dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan huwa importanti hafna, għax it-teħid ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess hin jista' jsaħħħa jew idgħajjef l-effett tal-mediċini.

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

**Jekk hadt brivudine trid tistenna mill-inqas 4 ġimħat wara li twaqqaq brivudine qabel ma tibda tieħu capecitabine. Ara wkoll is-sezzjoni “Tihux Capecitabine Accord”.**

Barra minn hekk, hemm bżonn li toqgħod attent b'mod specjali jekk inti qed tieħu xi wieħed minn dawn li ġejjin:

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

- medicini għall-aċċessjonijiet jew għar-roghda (phenytoin)
- medicina biex tikkura l-kanċer (interferon alpha)
- radjuterapija u ġerti medicini użati għall-kura tal-kanċer (aċidu foliniku, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan),
- medicini użati biex jikkuraw defiċjenza ta' folic acid.

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

Għandek tieħu 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-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

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

M'għandekx treddha' jekk qed tieħdu Capecitabine Accord u għal ġimaghżejt wara l-ahħar doża.

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

Jekk inti pajjent raġel u s-sieħba tiegħek tista' toħrog tqila, għandek tuża kontraċċejjoni effettiva waqt it-trattament b'Capecitabine Accord u għal 3 xhur wara l-ahħar doża.

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

Capecitabine Accord jista' jgħiegħleq thossock stordut, imqalla' jew ghajjen. Għalhekk huwa possibbli li Capecitabine Accord jista' jaġġiftwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. M'għandekx issuq jekk thossock stordut, imqalla' jew ghajjen wara li tieħu din il-medicina.

### **X'fiż Capecitabine Accord**

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

### **Capecitabine Accord fih sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘hieles mis-sodium’.

### **3. Kif għandek tieħu Capecitabine Accord**

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eż-żarr tat-tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Capecitabine Accord għandu jiġi preskritt biss minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' medicini 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-erje tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Din tiġi kkalkulata mit-tul u l-piż tiegħek. Id-doża tas-soltu għall-adulti hija ta'  $1250 \text{ mg/m}^2$  ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem meħuda darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija). Żewġ eżempji huma pprovuti hawnhekk: persuna li għandha piżi tal-ġisem ta'  $64 \text{ kg}$  u tul ta'  $1.64 \text{ m}$  għandha erja tas-superfiċje tal-ġisem ta'  $1.7 \text{ m}^2$  u għandha tieħu 4 pilloli ta'  $500 \text{ mg}$  u pillola ta'  $150 \text{ mg}$  darbtejn kuljum. Persuna li għandha piżi tal-ġisem ta'  $80 \text{ kg}$  u tul ta'  $1.80 \text{ m}$  għandha erja tas-superfiċje tal-ġisem ta'  $2.00 \text{ m}^2$  u għandha tieħu 5 pilloli ta'  $500 \text{ mg}$  darbtejn kuljum.

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

It-tabib tiegħek jista' jagħtk parir biex tieħu taħlita ta' pilloli ta'  $150 \text{ mg}$  u ta'  $500 \text{ mg}$  għal kull doża.

- Hu l-pilloli **filgħodu u filgħaxija** kif preskritt mit-tabib tiegħek.

- Hu l-pilloli fi żmien **30 minuta wara li tispicċċa l-ikel** (kolazzjon u ikla ta' filgħaxija ) **u iblagħhom shah mal-ilma. Tfarrakx u taqsamx il-pilloli. Jekk ma tistax tibla' l-pilloli Capecitabine Accord shah, għid lill-fornitur tal-kura tas-sahha tiegħek.**
- Huwa importanti li tieħu 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 čiklu wieħed ta' kura.

F'taħlita ma' mediċini oħra id-doża tas-soltu għall-adut tista' tkun inqas minn 1250 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superficje tal-ġisem, u jista' jkollok bżonn tieħu l-pilloli fuq perjodu ta' hin differenti (eż. 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 hafna aktar capecitabine milli suppost, thossox jew tkun imdardar, dijarea, infjammazzjoni jew ulċerazzjoni tal-imsaren jew tal-ħalq, ugħiġ jew fsada mill-intestin jew mill-istonku, jew depressjoni tal-mudullun (tnaqqis f'ċerti tipi ta' ċelloli tad-demm). Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk thoss xi wieħed minn dawn is-sintomi.

### **Jekk tinsa tieħu Capecitabine Accord**

Tihux id-doża li nsejt tieħu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Minflok, kompli hu d-doži regolari tiegħek skond l-iskeda u hu 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-ispiżjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal 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 isehħxi xi wieħed minn dawn is-sintomi:

- **Dijarea:** jekk ikollok žieda 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 titlef l-aptit tiegħek, u l-ammont ta' ikel li tiekol kuljum huwa hafna inqas minn dak tas-soltu.
- **Stomatite:** jekk ikollok ugħiġ, ħmura, nefha jew ulċeri f'ħalqek u/jew fi grizmejk.
- **Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn:** jekk ikollok ugħiġ, nefha, ħmura jew tingiż fl-idejn u/jew fis-saqajn.
- **Deni:** jekk ikollok temperatura ta' 38°C jew iżjed.
- **Infezzjoni:** jekk ikollok sinjal ta' infezzjoni kkawżati minn batterja jew virus, jew organiżmi oħra.
- **Ugħiġ fis-sider:** jekk ikollok ugħiġ lokalizzat fiċ-ċentru tas-sider, speċjallement jekk dan isehħxi waqt eżercizzju.
- **Sindrome ta' Steven-Johnson:** jekk ikollok raxx juġġha ta' lewn aħmar jew jagħti fil-vjola li jinfirex u nfafet u/jew leżjonijiet oħra jibdew jidhru fil-membrani mukużi (eż. halq u xufftejn), b'mod partikolari jekk qabel kellek sensittività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorju (eż. bronkite) u/jew deni.

- Angjoeedema: Fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi li ġejjin - jista' jkollok bżonn trattament mediku urġenti: nefha l-aktar tal-wiċċċ, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-gerżuma li tagħmilha diffiċċi biex tibla' jew tieħu n-nifs, ħakk u raxx. Dan jista' jkun sinjal ta' angjoeedema.

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

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

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

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-apptit (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 struzzjonijiet biex tnaqqas id-doża u/jew twaqqaf il-kura b'Capecitabine Accord temporanjament. Dan jgħin biex tnaqqas il-probabilità 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-demm jew ta' ċelluli ħumor tad-demm (muri fit-testijiet)
- deidratazzjoni, telf tal-piż
- nuqqas ta' rqad (insomnja), depressjoni, uġiġħ ta' ras, nghas, sturdament, sensazzjoni abnormali fil-ġilda (tirżiż jew sensazzjoni ta' tnemnim), tibdil fit-togħma
- irritazzjoni fl-ghajnejn, žieda fid-dmugħ, ħmura fl-ghajnejn (konġuntivite)
- infjammazzjoni tal-vini (tromboflebite)
- qtugħi ta' nifs, fsada mill-imnieħer, soġħla, mnieħer iqattar
- ponot tal-irrijihat 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 zejjed, halq xott
- raxx tal-ġilda, twaqqiġħ ħafif tax-xagħar (alopecia), ħmura fil-ġilda, ġilda xotta, ħakk (pruritus), telf ta' kurur fil-ġilda, telf tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda, problema fid-dwiefer
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dirghajn u r-riglejn (estremitajiet), fis-sider jew fid-dahar
- deni, nefha fid-dirghajn u r-riglejn, thosok ma tiflaħx
- problemi bil-funzjoni tal-fwied (murija fit-testijiet tad-demm) u žieda fil-bilirubina fid-demm (imneħħija mill-fwied)

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

- infezzjoni tad-demm, infezzjoni tal-apparat urinarju, infezzjoni tal-ġilda, infezzjonijiet fl-imnieħer u l-gerżuma, infezzjonijiet fungali (inkluži dawk tal-ħalq), influwenza, gastroenterite, axxess fis-snien,
- għoqed i taħt il-ġilda (lipoma)
- tnaqqis fiċ-ċelloli tad-demm inkluži l-plejtlits, traqqiq tad-demm (murija fit-testijiet)

- allergija
- dijabete, tnaqqis tal-potassju fid-dem, nutrizzjoni hażina, žieda tat-trigliceridi fid-dem
- stat konfużjonali, attakki ta' paniku, burdata depressa, tnaqqis fil-libido
- diffikultà biex titkellem, indeboliment tal-memorja, telf tal-koordinazzjoni tal-moviment, disturb fil-bilanc, haġġ hażin, hsara fin-nervi (newropatija) u problemi bis-sensazzjoni
- vizjoni mċajpra jew doppja
- vertiġni, uġiġħ fil-widnejn
- taħbiha tal-qalb irregolari u palpitazzjonijiet (arritmiji), uġiġħ fis-sider u attakk tal-qalb (infart), emboli fil-vini fondi, pressjoni tad-dem għolja jew baxxa, fwawar tal-menopawsa, dirghajn u riġlejn keshin (estremitajiet), tikek vjola fil-ġilda
- emboli fil-vini fil-pulmun (emboliżmu pulmonari), kollass tal-pulmun, sogħla bid-dem, ażżma, qtugħi 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, uġiġħ fin-naħha ta' isfel tal-addome, skumdità addominali, haġruq ta' stonku (rifluss ta' ikel mill-istonku), demm fl-ippurgar
- suffejra (sfura fil-ġilda u fl-ġħajnejn)
- ulċeri u nfafet fil-ġilda, reazzjoni tal-ġilda mad-dawl tax-xemx, ħmura fil-pali tal-idejn, nefha jew uġiġħ fil-wiċċ
- nefha jew ebusija fil-ġogi, uġiġħ fl-ghadam, dghufija jew ebusija fil-muskoli
- ġbir ta' fluwidu fil-kliewi, žieda fil-frekwenza li wieħed jagħmel l-awrina billejl, inkontinenza, demm fl-awrina, žieda fil-kreatinina fid-dem (sinjal ta' disfunzjoni tal-kliewi)
- fsada mhux tas-soltu mill-vaġġina  
nefha (edema), kesha u tertir

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

- djuq jew sadd tal-kanal tad-dmugħ (stenoi tal-kanal tad-dmugħ)
- insuffiċjenza tal-fwied
- infjammazzjoni li twassal għal disfunzjoni jew sadd fis-sekrezzjoni tal-bili (epatite kolestatika)
- bidliet specifiċi fl-elettrokardjogramma (titwil ta' QT)
- certi tipi ta' arritmija (inkluż fibrillazzjoni tal-ventrikolu, torsade de pointes, u bradikardija)
- infjammazzjoni fl-ġħajnejn li tikkawża uġiġħ fl-ġħajnejn u possibilment problemi fil-vista
- infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja' homor bil-qoxra kkawżata minn marda fis-sistema immuni
- nefha l-aktar tal-wiċċ, tax-xoffa, tal-ilsien jew tal-gerżuma, haġġ u raxx (angjoeđema)

Effetti sekondarji rari haġna (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, imnieħher, ġenitali, idejn, saqajn u ġħajnejn (għajnejn homor u minfuħin)

Xi wħud minn dawn l-effetti sekondarji huma aktar komuni meta capecitabine jintuża ma' medicini oħra għall-kura tal-kanċer. Effetti sekondarji oħra li dehru 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-dem, žieda taz-zokkor fid-dem
- uġiġħ fin-nervi
- żarżir jew żanżin fil-widnejn (tinnitus), telf tas-smiġħ
- infjammazzjoni fil-vini
- sulluzzu, tibdil fil-vuċċi
- uġiġħ jew sensazzjoni mibdula/abnormali fil-ħalq, uġiġħ fix-xedaq
- għaraq, għaraq billejl
- spażmu fil-muskoli
- diffikultà biex tagħmel l-awrina, demm jew proteini fl-awrina
- tbengħil jew reazzjoni fil-post tal-injezzjoni (ikkawżati minn medicini mogħtija b'injezzjoni fl-istess hin)

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

## 5. Kif taħżeen Capecitabine Accord

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

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

Għall-aluminju-folji tal-aluminju

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

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

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għaddekk 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 čar, ta' forma oblunga, bikonvessi, miksijin b'rita, b'tul ta' 11.4 mm u wisa' ta' 5.3 mm, imnaqqxa bin-numru '150' fuq naħha u lixxi fuq in-naħha 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 naħha u lixxi fuq in-naħha 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 naħha u lixxi fuq in-naħha 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' doža 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-Tqegħid fis-Suq**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

**Manifattur**

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, 32009,  
il-Greċċa

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica Pharmaceutical S.A.  
Tel: +30 210 7488 821

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

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

**ANNESS IV**

**KONKLUŽJONIJIET XJENTIFIČI U RAĞUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

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

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

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

## **Raġunijiet ghall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

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

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