

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

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

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Capecitabine Accord huwa indikat għall-kura ta':

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

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

- kura primarja ta' kanċer avanzat 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 avanzat jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika. It-terapija preċedenti kellha tinkludi anthracycline.

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

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

### Pożoloġija

Pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 5.1)

#### Monoterapija

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

Mogħtija bħala monoterapija, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine fil-kura awżiljarja tal-kanċer tal-kolon, fil-kura ta' kanċer tal-kolorektum li mmetastatizza jew ta' kanċer tas-sider lokalment avanzat jew li mmetastatizza hija ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> mogħtija darbtejn kuljum (fil-ġhadu u fil-ġhaxija; ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 2500 mg/m<sup>2</sup>) għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem. Kura awżiljarja f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III hija rakkomandata għal total ta' 6 xhur.

#### Terapija kombinata

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

F'terapija kombinata, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' capecitabine għandha titnaqqas għal 800–1000 mg/m<sup>2</sup> meta mogħti darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, jew għal 625 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum meta mogħti b'mod kontinwu (ara sezzjoni 5.1). Għall-kombinazzjoni ma' irinotecan, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 800 mg/m<sup>2</sup> meta jingħata darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata segwit minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem ikkombinat ma' irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> 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 tinzamm idratazzjoni u effett kontra r-rimettar skond is-sommarju tal-karattersitiċi tal-prodott ta' cisplatin għandha tinbeda qabel l-ġhotja ta' cisplatin għall-pazjenti li qed jirċievu taħlita ta' capecitabine flimkien ma' cisplatin. Għall-pazjenti li qed jirċievu t-taħlita ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin huwa rakkomandat medikazzjoni minn qabel b'anti-emetiċi skont is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' oxaliplatin.

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

*Kanċer tas-sider*

F'tahlita ma' docetaxel, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' capecitabine fil-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider hija ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal 14-il jum segwita minn perjodu ta' waqfien ta' sebat ijiem, flimkien ma' 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel mogħti bhala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa kull 3 ġimgħat. Medikazzjoni minn qabel b'corticosteroid orali bħal dexamethasone skond is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' docetaxel għandu jinbeda qabel l-għotja ta' docetaxel għall-pazjenti li qed jirċievu tahlita ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel.

Kalkulazzjonijiet tad-doża ta' Capecitabine Accord

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

	<b>Livell ta' doża ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> (darbtejn kuljum)</b>					
	Doża 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)			Doża mnaqqsa (75%)  950 mg/m <sup>2</sup>	Doża mnaqqsa (50%)  625 mg/m <sup>2</sup>
Erja tas-superfċje tal-ġisem (m <sup>2</sup> )	Doża kull għotja (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doża kull għotja (mg)	Doża kull għotja (mg)
≤1.26	1500	-	-	3	1150	800
1.27 - 1.38	1650	1	-	3	1300	800
1.39 - 1.52	1800	-	1	3	1450	950
1.53 - 1.66	2000	-	-	4	1500	1000
1.67 - 1.78	2150	1	-	4	1650	1000
1.79 - 1.92	2300	-	1	4	1800	1150
1.93 - 2.06	2500	-	-	5	1950	1300
2.07 - 2.18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2.19	2800	-	1	5	2150	1450

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

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

Aġġustamenti tal-pożoloġija waqt il-kura

*Generali*

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

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

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

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

Capecitabine Accord 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

	Livell tad-doża 1250 mg/m <sup>2</sup> (darbtejn kuljum)					
	Doża sħiħa 1250 mg/m <sup>2</sup>	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%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Doża mnaqqsa (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Erja tas-superfiċje tal-wieċ 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-Tossicità (verżjoni 1) tal-Grupp ta' Provi Kliniċi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Kanada (NCIC CTG), jew il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE) tal-Programm ta' Valutazzjoni tat-Terapija tal-Kanċer, Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tal-Istati Uniti, verżjoni 4.0. Għas-sindrome tal-idejn-saqajn u iperbilirubinimja, ara sezzjoni 4.4.

#### *Ematoloġija*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Aġġustamenti fil-pożoloġija għall-popolazzjonijiet speċjali*

##### *Indeboliment tal-fwied*

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

##### *Indeboliment tal-kliewi:*

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

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

#### *Anzjani*

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

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

- *Flimkien ma' docetaxel*: inċidenza ogħla ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 li huma relatati mal-kura u ta' reazzjonijiet avversi serji li huma relatati mal-kura ġew osservati f'pazjenti li għandhom 60 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.1). Għall-pazjenti li għandhom 60 sena jew aktar, tnaqqis fid-doża tal-bidu ta' Capecitabine għal 75% (950 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum) huwa rakkomandat. Jekk l-ebda tossiċità ma tiġi osservata f'pazjenti li għandhom ≥60 sena kkurati b'doża tal-bidu ta' Capecitabine imnaqqa flimkien ma' docetaxel, id-doża ta' Capecitabine tista' tiġi miżjudha b'kawtela għal 1250 mg/m<sup>2</sup> 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 miksijin b'rita għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma fi żmien 30 minuta wara ikla.

Pilloli Capecitabine Accord m'għandhomx jiġu mfarrka jew maqsuma.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

### Tossicitajiet li jillimitaw id-doża

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

### Dijarea

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

### Deidratazzjoni

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

### Sindrome tal-idejn u s-saqajn

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

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

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

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

### Kardjotossicità

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

### Ipo- jew iperkalcimja



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

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

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

#### Dijabete mellitus jew disturbi fl-elettroliti

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

#### Antikoagulazzjoni b'derivattiv ta' coumarin

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

#### Brivudine

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

#### Indeboliment tal-fwied

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

#### Indeboliment tal-kliewi

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

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

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

#### Defiċjenza totali ta' DPD

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

#### Defiċjenza parzjali ta' DPD

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

theddida għall-ħajja. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu aktar baxxa biex tiġi llimitata din it-tossicità. Id-defiċjenza ta' DPD għandha tiġi kkunsidrata bħala parametru li jmissu jitqies flimkien ma' miżuri oħra ta' rutina għal tnaqqis fid-doża. It-tnaqqis inizjali fid-doża jista' jaffettwa l-effikaċja tat-trattament. Fin-nuqqas ta' tossicità serja, id-doži ta' wara jistgħu jiżdiedu b'monitoraġġ b'attenzjoni.

#### Ittestjar għal defiċjenza ta' DPD

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Karatterizzazzjoni tal-fenotip tad-defiċjenza ta' DPD

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

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

#### Komplikazzjonijiet oftalmoloġiċi

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

#### Reazzjonijiet severi fil-ġilda:

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

### Eċċipjenti

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

### Sodium

Dan il-prodott mediċinali 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 tiegħu hsieb lill-pazjent għal pilloli Capecitabine Accord mfarrka jew maqsuma, jistgħu jsehħu reazzjonijiet avversi għall-mediċina (ara Sezzjoni 4.8).

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

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

### Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

#### Brivudine:

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

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

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

#### Antikoagulanti derivattivi ta' coumarin

Bdil fil-parametri tal-koagulazzjoni u/jew fil-fsada ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jiehdu capecitabine waqt kura b'antikoagulanti derivattivi ta' coumarin, bħal warfarin u phenprocoumon. Dawn ir-reazzjonijiet sehħew f'temp ta' diversi ġranet u sa diversi xhur wara l-bidu tat-terapija b'capecitabine u, fi ftit każijiet, fi żmien xahar wara li capecitabine twaqqaf. Fi studju kliniku farmakokinetiku dwar l-interazzjonijiet, wara doża waħda ta' 20 mg ta' warfarin, il-kura b'capecitabine żiedet l-AUC ta' S-warfarin b'57% b'żjieda ta' 91% fil-valur ta' l-INR. Billi l-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 jiehdu antikoagulanti derivattivi ta' coumarin flimkien ma' capecitabine, għandhom jiġu osservati regolarment għal tibdil fil-parametri tal-koagulazzjoni tagħhom (PT jew INR) u d-doża ta' l-antikoagulanti aġġustata kif suppost.

#### Phenytoin

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

#### Folinic acid/folic acid

Studju ta' taħlita b'capecitabine u folinic acid indika li folinic acid m'għandu l-ebda effect maġġuri fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine u l-metaboliti tiegħu. Madankollu, folinic acid għandu effect fuq il-

farmakodinamika ta' capecitabine u t-tossicità tiegħu tista' tiġi msahħa minn folinic acid: id-doża massima tollerata (MTD) ta' capecitabine waħdu bl-użu ta' kors intermittenti huwa ta' 3000 mg/m<sup>2</sup> kuljum filwaqt li l-MTD hija biss ta' 2000 mg/m<sup>2</sup> kuljum meta capecitabine jittiehed flimkien ma' folinic acid (30 mg meħud mill-ħalq darbtejn kuljum). It-tossicità msahħa tista' tkun rilevanti meta wiehed jaqleb minn 5-FU/LV għall-kors b'capecitabine. Dan jista' jkun rilevanti wkoll b'supplimentazzjoni ta' folic acid għal defiċjenza ta' folate minħabba x-xebħ bejn folinic acid u folic acid.

#### Antaċidi

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

#### Allopurinol

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

#### Interferon alfa

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

#### Radjuterapija

L-MTD ta' capecitabine waħdu bl-użu ta' kors intermittenti hija ta' 3000 mg/m<sup>2</sup> kuljum, filwaqt, meta kkombinat ma' radjuterapija għall-kanċer fir-rektum, l-MTD ta' capecitabine hija 2000 mg/m<sup>2</sup> kuljum bl-użu ta' programm kontinwu jew mogħti kuljum mit-Tnejn sal-Ġimgħa waqt kors ta' sitt ġimgħat ta' radjuterapija.

#### Oxaliplatin

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

#### Bevacizumab

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

#### Interazzjoni ma' l-ikel

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

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

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

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

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

#### Tqala

M'hemmx studji dwar nisa tqal li qed jużaw capecitabine; madankollu, wiehed għandu jassumi li capecitabine jista' jikkawża ħsara lill-fetu jekk tingħata lil nisa tqal. Fi studji dwar it-tossicità

riproduttiva fl-animali, l-ghoti ta' capecitabine kkawża mewt ta' l-embriju u teratogenicità. Dawn is-sejbiet huma l-effetti mistennija tad-derivattivi ta' fluoropyrimidine. Capecitabine m'għandux jinghata waqt it-tqala.

#### Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk capecitabine jorogħ fil-ħalib tas-sider uman. Ma twettaq l-ebda studju biex jiġi evalwat l-impatt ta' capecitabine fuq il-produzzjoni tal-ħalib u l-preżenza tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fi grieden 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-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'capecitabine u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

#### Fertilità

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

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

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

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

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

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

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

#### Monoterapija b'Capecitabine

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

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

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

<b>Sistema tal-Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna Kull grad</b>	<b>Komuni Kull grad</b>	<b>Mhux Komuni Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</b>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	-	Ugħigh ta' ras, Letargija, Sturdament, Parasteżija, Disgewsja	Afasja, Nuqqas tal-memorja, Ataxja, Sinkope, Disturbi fil-bilanċ, Disturbi fis-sensi, Newropatija periferali	Lewkoencefalopatij a tossika (rari hafna)
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>	-	Żjieda fid-dmugh, Konguntivite, Irritazzjoni fl-għajnejn	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, Diplopja	Stenozi tal-kanal tad-dmugh (rari), Disturbi fil-kornea (rari), keratite (rari), keratite ttikkjata (rari)
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	-	-	Vertigo, Ugħigh fil-widnejn	
<i>Disturbi fil-qalb</i>	-	-	Angina instabbli, Angina pectoris, Iskemija/infart mijokardjali, Fibrillazzjoni atrijali, Arritmija, Takikardija, Takikardija tas-sinus, Palpitazzjonijiet	Fibrillazzjoni tal-ventrikolu (rari), Titwil ta' QT (rari), Torsade de pointes (rari), Bradikardija (rari), Vazospażmu (rari)
<i>Disturbi vaskulari</i>	-	Tromboflebite	Trombozi fil-vini l-kbar, Ipertensjoni, Petekje, Fwawar, Kesha fil-periferi	
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	-	Qtuġh ta' nifs, Epistassi, Soghla, Rinorreja	Embolizmu pulmonari, Pnewmotorax, Emoptisi, Ażżma, Qtuġh ta' nifs ma' l-eżerċizzju	

<b>Sistema tal-Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna Kull grad</b>	<b>Komuni Kull grad</b>	<b>Mhux Komuni Severi u/jew ta' periklu għall-ħajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</b>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Dijarea, Rimettar, Tqalligh, Stomatite, Uġigh addominali	Fsada gastro-intestinali, Stitikezza, Uġigh fil-parti ta' fuq ta' l-addome, Dispepsja, Gass, Ħalq xott	Sadd intestinali, Axxite, Enterite, Gastrite, Disfagġja, Uġigh fil-parti t'isfel ta' l-addome, Osofaġite, Skumdità addominali, Marda ta' rifluss gastro-osofoġali, Kolite, Demm fl-ippurġar	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Iperbilirubinemija, Anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Suffeġra	Insuffiċjenza tal-fwied (rari), Epatite kolestatika (rari)
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	Sindrome ta' eritrodisasteġij a palmari-plantari**	Raxx, Alopeċġja, Eritema, Ġilda xotta, Ħakk, Iperpigmentazzjon i tal-ġilda, Raxx makulari, Tqaxxir tal-ġilda, Dermatite, Disturbi fil-pigmentazzjoni, Disturbi fid-dwiefer	Nuffata, ulċeri fil-ġilda, Raxx, Urtikarġja, Reazzjoni ta' fotosensittività, Eritema ta' l-idejn, Nefha fil-wiċċ, Purpura, sindrome ta' tifikira 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 muskolu-skeletrali u tal-connective tissue</i>	-	Uġigh fl-estremittajiet, Uġigh fid-dahar, Artralġja	Nefha fil-ġogi, Uġigh fl-ghadam, Uġigh fil-wiċċ, Eġħbusija muskolu-skeletrali, Dġħjufija muskolari	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarġja</i>	-	-	Idronefrozi, Inkontinenza ta' l-awrina, Ematurġja, Nokturġja, Żjieda tal-kreatinina fid-demm	
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	-	-	Emorraġġja fil-vaġina	



<b>Sistema tal-Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna Kull grad</b>	<b>Komuni Kull grad</b>	<b>Mhux Komuni Severi u/jew ta' periklu għall-hajja (grad 3-4) jew ikkunsidrati rilevanti medikament</b>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Gheja, Astenja	Deni, Edima periferali, Thossok ma tiflahx, Uġigh fis-sider	Edima, Tertir, Marda bħall-influenza, Rogħda, Żjieda tat-temperatura tal-ġisem	

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

#### Capecitabine f'terapija ta' taħlita

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

Xi ADRs huma reazzjonijiet osservati b'mod komuni bil-prodott mediċinali kombinat (e.ż. newropatija periferali tas-sensi ma' docetaxel jew oxaliplatin, pressjoni għolja osservata ma' bevacizumab); iżda 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' tahlita li kienu osservati **minbarra** dawk li dehru b'monoterapija ta' capecitabine jew li dehru fi **grupp ta' frekwenza aktar gholja** meta mqabbel ma' monoterapija ta' capecitabine

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

<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-Tqeghid fis-Suq)</b>	
		Iskemija/infart kardijaku		
<i>Disturbi vaskulari</i>	Edima fir-riglejn, Pressjoni għolja, +Embolizmu u trombozi	Fwawar, Pressjoni baxxa, Kriżi ipertensiva, Fwawar, Infjammazzjoni fil-vini		
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Ugħigh fil-grizmejn, Disasteżija tal-faringi	Sulluzzu, Ugħigh faringolaringali, Disfonija		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Stitikezza, Dispepsja	Emorraġija fl-apparat gastro-intestinali ta' fuq, Ulċerazzjoni fil-ħalq, Gastrite, Distensjoni addominali, marda tar-rifluss gastro-osofagali, Ugħigh fil-ħalq, Disfaġija, Emorraġija mir-rektum, Ugħigh fil-parti t'isfel ta' l-addome, Disestesija orali, parestesija orali, Ipoestesija, Skomdu addominali		

<b>Sistema tal-Ġisem</b>	<b>Komuni Hafna Kull grad</b>	<b>Komuni Kull grad</b>	<b>Rari/Rari Hafna (Esperjenza ta' wara t-Tqeghid fis-Suq)</b>	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	-	Funzjoni epatika mhux normali		
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Alopeċja, Disturb fid-dwiefer	Iperidrosi, Raxx b'eritema, Urtikarja, Tgħereq hafna matul il-lejl		
<i>Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue</i>	Mijaġġja, Artralġja, Uġiġħ fl-estremittajiet	Uġiġħ fix-xedaq, Spażmi fil-muskoli, Trismus, Indebboliment muskolari		
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	-	Ematurja, Proteina fl-awrina, Tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina mill-kliewi, Disurja	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi sekondarja għal deidratazzjoni (rari)	
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Deni, Debbulizza, +Letarġija, Intolleranza għat-temperatura	Infjammazzjoni fil-mukoża, Uġiġħ fid-dirġħajn 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>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>	-	Kontużjoni		

<sup>+</sup>Għal kull terminu, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq ADRs ta' kull grad. Għal termini mmarkati b'“+”, l-għadd tal-frekwenza kien ibbażat fuq ADRs ta' grad 3-4. L-ADR huma miżjuda skond l-ogħla incidenza osservata f'wieħed mill-provi ta' tahlita magġuri.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

ġranet 1 sa 14 kull 3 ġimġhat, kienet osservata frekwenza ta' HFS ta' kull grad ta' 22% sa 30% f'terapija kombinata ta' capecitabine.

Meta-analiżi ta' 14-il prova klinika b'taġħrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine bħala monoterapija jew capecitabine flimkien ma' korsijiet ta' kimoterapiji differenti f'indikazzjonijiet multipli (kanċer tal-kolon, tal-kolorektum, ta' l-istonku u tas-sider) wriet li HFS (kull grad) seħħet f'2066 (43%) pazjent wara ħin medjan ta' 239 [95% CI 201, 288] ġurnata wara l-bidu tal-kura b'capecitabine. Fl-istudji kollha kombinati, l-kovarjanti li ġejjin kienu assoċjati b'mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS: żjieda fid-doża (grammi) tal-bidu ta' capecitabine, tnaqqis fid-doża kumulattiva ta' capecitabine (0.1\*kg), żjieda fl-intensità tad-doża relattiva fl-ewwel sitt ġimġhat, żjieda fit-tul ta' kura taħt studju (ġimġhat), żjieda fl-età (b'żjidiet ta' 10 snin), sess femminili, u ECOG *performance status* fil-linja bażi tajjeb (0 kontra  $\geq 1$ ).

#### Dijarea (ara sezzjoni 4.4)

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

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

#### Kardjotossicità (ara sezzjoni 4.4)

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

#### Enċefalopatiya

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

#### Esponiment għal pilloli mfarrka jew maqsuma ta' capecitabine:

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

#### Popolazzjonijiet speċjali

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

Analiżi ta' taġħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti b'età ta'  $\geq 60$  sena kkurati b'monoterapija ta' capecitabine u analiżi ta' pazjenti kkurati b'terapija mħalta ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel uriet żjieda fl-incidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' grad 3 u 4 u ta' reazzjonijiet avversi serji relatati mal-kura meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta'  $< 60$  sena. Barra dan, pazjenti b'età ta'  $\geq 60$  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'taġħrif minn aktar minn 4700 pazjent kkurati b'capecitabine wrew li fl-istudji kollha kombinati, żjieda fl-età (b'żjidiet ta' 10 snin) kienet assoċjata b'mod statistikament sinifikanti ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' HFS u dijarea u ma' riskju mnaqqas ta' żvilupp ta' newtopenija.

Sess

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

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

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla 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-immanigġjar mediku ta' doża eċċessiva għandu jinkludi interventi mediċi u terapewtiċi tas-soltu u li huma maħsuba biex jikkoreġu is-sintomi kliniċi preżenti u biex jevitaw il-kumplikazzjoniet possibbli tagħhom.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

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

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

b'kanċer tal-kolon (Studju XACT; M66001). F'din il-prova, 1987 pazjent kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimgħatejn segwit minn perjodu ta' waqfien ta' ġimgħa u mogħti bħala ċikli ta' 3 ġimgħat għal 24 ġimgħa) jew 5-FU u leucovorin (program ta' Mayo Clinic: 20 mg/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 ġimgħa). Capecitabine kien mill-inqas ekwivalenti għal 5-FU/LV fil-vini fis-sopravivenza bla marda fil-protokoll għal kull popolazzjoni (hazard ratio 0.92; 95% CI 0.80-1.06). Fil-popolazzjonijiet randomised kollha, testijiet għad-differenza ta' capecitabine vs 5-FU/LV fis-sopravivenza bla marda u fis-sopravivenza globali wrew hazard ratios ta' 0.88 (95% CI 0.77 – 1.01; p = 0.068) u 0.86 (95% CI 0.74 – 1.01; p = 0.060), rispettivament. Il-medjan tal-vista ta' wara fil-hin ta' l-analiżi kien 6.9 snin. F'analizi Cox multivarjat, ippjanat minn qabel, kienet dimostrata is-superjorità ta' capecitabine meta mqabbel ma' 5-FU/LV bħala bolus. Il-fatturi li ġejjin kienu speċifikati minn qabel fil-pjan ta' analizi statistika għall-inkluzjoni fil-mudell: età, hin mill-kirurgija sar-randomisation, sess, livelli ta' CEA fil-linja bażi, glandoli limfatiċi fil-linja bażi, u pajjiż. Fil-popolazzjoni randomised kompletament, capecitabine ntwera li huwa superjuri għal 5-FU/LV għal sopravivenza mingħajr il-marda (hazard ratio 0.849; 95% CI 0.739 - 0.976; p = 0.0212), kif ukoll għal sopravivenza totali (hazard ratio 0.828; 95% CI 0.705 - 0.971; p = 0.0203).

#### Terapija ta' tahlita f'kanċer awżiljarju tal-kolon

Tagħrif minn prova klinika multicentre, randomised u kkontrollata ta' fażi 3 f'pazjenti b'kanċer tal-kolon ta' stadju III (Dukes' C) jsostni l-użu ta' capecitabine flimkien ma' oxaliplatin (XELOX) għall-kura awżiljarja ta' pazjenti b'kanċer tal-kolon (studju NO16968). F'din il-prova, 944 pazjent kienu randomised għal ċikli ta' 3 ġimgħat għal 24 ġimgħa b'capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għall-ġimgħatejn segwit b'perijodu ta' mistrieħ ta' ġimgħa) flimkien ma' oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> infużjoni fil-vini fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel ġurnata kull 3 ġimgħat); 942 pazjent kienu randomized għall-bolus 5-FU u leucovorin. Fl-analiżi primarja għal DFS fil-popolazzjoni ITT, XELOX intwera li huwa superjuri b'mod sinifikanti għal 5-FU/LV (HR=0.80, 95% CI=[0.69; 0.93]; p=0.0045). Ir-rata ta' DFS ta' 3 snin kienet 71% għal XELOX kontra 67% għal 5-FU/LV. L-analiżi għall-mira sekondarja ta' RFS issostni dawn ir-riżultati b'HR ta' 0.78 (95% CI=[0.67; 0.92]; p=0.0024) għal XELOX kontra 5-FU/LV. XELOX wera tendenza lejn OS superjuri b'HR ta' 0.87 (95% CI=[0.72; 1.05]; p=0.1486) li tirriżulta fi tnaqqis ta' 13% fir-riskju ta' mewt. Ir-rata ta' OS ta' 5 snin kienet 78% għal XELOX kontra 74% għal 5-FU/LV. It-tagħrif ta' l-effikaċja huwa bbażat fuq medjan ta' żmien ta' osservazzjoni ta' 59 xahar għal OS u 57 xahar għal DFS. Fil-popolazzjoni ITT, ir-rata ta' rtirar minhabba avvenimenti avversi kienet oghla fil-grupp ta' terapija kombinata XELOX (21%) meta mqabbla ma' dik tal-grupp ta' 5-FU/LV bħala monoterapija (9%).

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

Informazzjoni minn żewġ provi kliniċi kkontrollati ta' fażi 3 iddisinjati b'mod identiku, multicentre u randomised (SO14695; SO14796), jissapportjaw l-użu ta' capecitabine għall-kura primarja ta' kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum. F'dawn il-provi, 603 pazjenti kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimgħatejn segwiti minn perjodu ta' ġimgħa ta' waqfien tal-kura u mogħtija bħala ċikli ta' 3 ġimgħat). 604 pazjenti ġew 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) kienu ta' 25.7% (capecitabine) vs. 16.7% (kors ta' Mayo); p < 0.0002. Iż-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 140 jum (capecitabine) vs. 144 jum (kors ta' Mayo). Is-sopravivenza medja kienet ta' 392 jum (capecitabine) vs. 391 jum (kors ta' Mayo). Bħalissa, l-ebda informazzjoni komparattiva ma hi disponibbli dwar monoterapija b'capecitabine f'kanċer tal-kolon u tar-rektum f'paragun ma' l-ewwel għażla ta' kura ta' mediċini li jittieħdu flimkien.

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

Tagħrif minn studju kliniku multicentre, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16966) isostni l-użu ta' capecitabine f'tahlita ma' oxaliplatin jew f'tahlita ma' oxaliplatin u bevacizumab għall-kura preferita ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. L-istudju kien fih żewġ partijiet: il-parti tal-bidu b'żewġ gruppi fejn 634 pazjent kienu randomised għal żewġ gruppi ta' kura differenti, inkluz XELOX jew FOLFOX-4, u l-parti ta' 2x2 fatturi ta' wara fejn 1401 pazjent kienu randomised għal erba' gruppi ta' kura differenti, inkluz 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>Doża 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 Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini 2 hr	Leucovorin fl-Ewwel u fit-Tieni Ġurnata, kull ġimagħtejn
	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 Ġurnata, kull ġimagħtejn
	Plaċebo jew Bevacizumab	5 mg/kg ġol-vini 30-90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel FOLFOX-4, kull ġimagħtejn
XELOX jew XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini 2 hr	Oxaliplatin Ġurnata, kull 3 ġimghat
	capecitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> mill-ħalq darbtejn kuljum	capecitabine mill-ħalq darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn (segwit minn ġimgha waħda mingħajr kura)
	Plaċebo jew Bevacizumab	7.5 mg/kg ġol-vini 30-90 mins	Fl-Ewwel Ġurnata, qabel XELOX, kull 3 ġimghat
5-Fluorouracil: Injezzjoni bolus ġol-vini immedjatament wara leucovorin			

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

Tabella 8 Riżultati importanti ta' l-effikaċja għall-analiżi ta' nuqqas ta' inferjorità ta' Studju NO16966

<b>ANALIŻI 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 (Ġranet)</b>		<b>HR (97.5% CI)</b>
<b>Parametru: Sopravivenza mingħajr Progressjoni</b>			



EPP	241		1.05 (0.94;
ITT	244	259	1.18)
		259	1.04 (0.93;
			1.16)
<b>Parametru: Sopravivenza Globali</b>			
EPP	577	549	0.97 (0.84;
ITT	581	553	1.14)
			0.96 (0.83;
			1.12)
<b>SENA OHRA TA' VISTI TA' WARA</b>			
<b>Popolazzjo ni</b>	<b>Hin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)</b>		<b>HR (97.5% CI)</b>
<b>Parametru: Sopravivenza mingħajr Progrssjoni</b>			
EPP	242	259	1.02 (0.92;
ITT	244	259	1.14)
			1.01 (0.91;
			1.12)
<b>Parametru: Sopravivenza Globali</b>			
EPP	600	594	1.00 (0.88;
ITT	602	596	1.13)
			0.99 (0.88;
			1.12)

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

Fi studju randomised u kkontrollat ta' fazi III (CAIRO), kien studjat l-effett tal-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 1000 mg/m<sup>2</sup> għal ġimagħtejn kull 3 ġimghat 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) bhala kura primarja, irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ġurnata) bhala kura sekondarja, u tahlita 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) bhala kura terzjarja. Kura kombinata 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) bhala 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) bhala kura sekondarja. Iċ-ċikli kollha ta' kura ingħataw f'intervalli ta' 3 ġimghat. Fil-kura primarja il-medjan tas-sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati kien ta' 5.8 xhur (CI ta' 95% 5.1 - 6.2 xhur) għall-monoterapija b'capecitabine u 7.8 xhur (CI ta' 95% 7.0 - 8.3 xhur; p=0.0002) għal XELIRI. Madankollu dan kien assoċjat ma' inċidenza akbar ta' tossiċità gastro-intestinali u newtopenija waqt kura primarja b'XELIRI (26% u 11% għal XELIRI u capecitabine bhala 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 ġranet 1 sa 14 ta' ċiklu ta' tliet ġimghat 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 bhala bolus (mIFL) (n=145) jew XELIRI (n=141) u barra dan kienu randomised biex jirċievu kura double-blind b'celecoxib jew placebo. PFS medjana kienet ta' 7.6 xhur għal FOLFIRI, 5.9 xhur għal mIFL (p=0.004 għall-paragun ma' FOLFIRI), u 5.8 xhur għal XELIRI (p=0.015). OS medjana kienet ta' 23.1 xhur għal FOLFIRI, 17.6 xhur għal mIFL (p=0.09), u 18.9 xhur għal XELIRI (p=0.27). Pazjenti kkurati b'XELIRI kellhom tossiċità gastro-intestinali eċċessiva meta mqabbla ma' FOLFIRI (dijarea 48% u 14% għal XELIRI u FOLFIRI rispettivament).

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

rati eċċessivi ta' dijarea f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ta' XELIRI (41% XELIRI, 5.1% FOLFIRI).

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

Ir-rata ta' rispons globali kienet ta' 49% fil-grupp ta' XELIRI u ta' 48% fil-grupp ta' FOLFIRI (p=0.76). Fl-aħħar 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-eċċezzjoni ta' newtrogenija li kienet irrappurtata b'mod aktar komuni f'pazjenti kkurati b'FOLFIRI.

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

Data minn studju kliniku randomised (Souglakos et al, 2012) li qabbel FOLFIRI + bevacizumab ma' XELIRI + bevacizumab ma wriet l-ebda differenzi sinifikanti fil-PFS jew OS bejn il-kuri. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu FOLFIRI flimkien ma' bevacizumab (Grupp-A, n= 167) jew XELIRI flimkien ma' bevacizumab (Grupp-B, n=166). Għall-Grupp B, il-kors ta' XELIRI uża capecitabine 1000 mg/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 kienu ta' 45.5 u 39.8%; p=0.32 għal FOLFIRI-Bev u XELIRI-Bev, rispettivament. Pazjenti kkurati b'XELIRI + bevacizumab irrappurtaw inċidenza oghla b'mod sinifikanti ta' dijarea, newtrogenija 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' fazi II, b'aktar minn ċentru wiehed, randomised u kkontrollat (AIO KRK 0604) issostni l-użu ta' capecitabine b'doża tal-bidu ta' 800 mg/m<sup>2</sup> għal ġimagħtejn kull 3 ġimgħat flimkien ma' irinotecan u bevacizumab għall-kura primarja ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum. 120 pazjent kienu randomised għall-kors modifikat ta' XELIRI b'capecitabine (800 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu mingħajr kura ta' 7 ijiem), irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni ta' 30 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bhala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat); 127 pazjent kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimagħtejn segwit minn perjodu mingħajr kura ta' 7 ijiem), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> bhala infużjoni ta' sagħtejn f'jum 1 kull 3 ġimgħat), u bevacizumab (7.5 mg/kg bhala infużjoni ta' 30 sa 90 minuta f'jum 1 kull 3 ġimgħat). Wara tul medju ta' segwitu għall-popolazzjoni tal-istudju ta' 26.2 xhur, risponsi għall-kura kienu kif jidher f'tabella 8.

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

	<b>XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)</b>	<b>XELIRI modifikat + bevacizumab (ITT: N= 120)</b>	<b>Proporzjon 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' tahlita fil-kura tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum

Tagħrif minn studju kliniku b'ħafna ċentri, randomised, ikkontrollat ta' fażi III (NO16967) isostni l-użu ta' capecitabine f'tahlita ma' oxaliplatin għall-kura tat-tieni linja ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum. F'din il-prova, 627 pazjent b'karċinoma metastatika tal-kolorektum li rċevew kura minn qabel b'irinotecan flimkien ma' kors ta' fluoropyrimidine bħala kura primarja kienu randomised għall-kura b'XELOX jew FOLFOX-4. Għall-iskeda ta' dożaġġ ta' XELOX u FOLFOX-4 (mingħajr iż-żjieda ta' placebo jew bevacizumab), irreferi għal Tabella 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-ħin ta' l-analiżi primarja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati kien ta' 2.1 sena; tagħrif minn analiżi wara 6 xhur oħra ta' visti ta' wara wkoll huma inklużi f'Tabella 10.

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

<b>ANALIŻI PRIMARJA</b>			
	<b>XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)</b>	<b>FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)</b>	
<b>Popolazzjoni</b>	<b>Ħin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)</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 OħRA TA' VISTI TA' WARA</b>			
<b>Popolazzjoni</b>	<b>Ħin Medjan sa l-Avveniment (Ġranet)</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 avanzat ta' l-istonku:

Tagħrif minn prova klinika ta' fażi III multicentre, randomised u kkontrollata f'pazjenti b'kanċer avanzat ta' l-istonku jissapportja l-użu ta' capecitabine għall-kura primarja ta' kanċer avanzat ta' l-istonku (ML 17032). F'din il-prova, 160 pazjent kienu randomised għall-kura b'capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għall-ġimagħtejn segwit minn perjodu ta' waqfien ta' 7 tijem) u cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn kull 3 ġimghat). Total ta' 156 pazjent kienu randomised għall-kura b'5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> kuljum, infużjoni kontinwa fl-ewwel sal-hames jum kull 3 ġimghat) u cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fuq medda ta' sagħtejn fl-ewwel jum, kull 3 ġimghat). Capecitabine f'tahlita ma' cisplatin ma' kienx inferjuri għal 5-FU f'tahlita ma' cisplatin f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni f'analiżi skond il-protokoll (hazard ratio 0.81; 95% CI 0.63 - 1.04). Il-medjan tas-sopravivenza mingħajr progressjoni kien ta' 5.6 xhur (capecitabine + cisplatin) versus 5.0 xhur (5-FU + cisplatin). Il-hazard ratio għat-tul tas-sopravivenza (sopravivenza totali) kien simili għall-hazard ratio tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (hazard ratio 0.85; 95% CI 0.64 - 1.13). Il-medjan tat-tul tas-sopravivenza kien ta' 10.5 xhur (capecitabine + cisplatin) versus 9.3 xhur (5-FU + cisplatin).

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

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

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

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

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

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

#### Kanċer tas-sider

*Terapija kombinata b'capecitabine u docetaxel f'kanċer avvanzat lokalment jew metastatiku tas-sider*  
Tagħrif minn prova klinika waħda kkontrollata, multicentre u randomised ta' fazi III, tissapportja l-uża ta' capecitabine flimkien ma' docetaxel għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew metastatiku wara l-falliment ta' kemjoterapija ċitotossika, li tinkludi anthracycline. F'din il-prova, 255 pazjent ġew randomised għall-kura b'capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum għal ġimgħtejn segwit minn perijodu ta' ġimgħa ta' waqfien tal-kura, u docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). 256 pazjent kienu randomised għall-kura b'docetaxel waħdu (100 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' siegħa kull 3 ġimgħat). Is-sopravivenza kienet ogħla 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 oġġettivi tar-respons totali fil-popolazzjoni li ġiet randomised (valutazzjoni investigattiva) kienu ta' 41.6% (capecitabine + docetaxel) vs. 29.7% (docetaxel waħdu); p = 0.0058. Iż-żmien għall-progressjoni tal-marda kien superjuri fil-grupp ta' kura kombinata b'capecitabine u docetaxel (p<0.0001). Iż-żmien medju għall-progressjoni kien ta' 186 jum (capecitabine + docetaxel) vs. 128 jum (docetaxel waħdu).

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

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

### Indikazzjonijiet kollha

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

### Popolazzjoni pedjatrika

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' capecitabine ġiet ikkalkulata fuq firxa ta' doża ta' 502-3514 mg/m<sup>2</sup>/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% oghla fl-14-il jum. Tnaqqis fid-doża ta' capecitabine tnaqqas l-espożizzjoni sistematika għal 5-FU aktar minn proporzjonali mad-doża, minhabba farmakokinetika mhux linejari għall-metabolit attiv.

### Assorbiment

Wara l-għoti orali, capecitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv, segwit minn bidla estensiva għall-metaboliti, 5'-DFCR u 5'-DFUR. L-għoti ma' l-ikel inaqas ir-rata ta' l-assorbiment ta' capecitabine iżda jirriżulta biss f'effett minuri fuq l-AUC ta' 5'-DFUR, u fuq l-AUC tal-metabolit sussegwenti 5-FU. B'doża ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> fl-14-il jum bl-għoti wara t-tehid ta' l-ikel, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C<sub>max</sub> f'µg/ml) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 u 5.46 rispettivament. Il-hin għall-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T<sub>max</sub> f'sieġat) kienu ta' 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 u 3.34. Il-valuri ta' AUC<sub>0-∞</sub> f'µg•h/ml kienu ta' 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 u 36.3.

### Distribuzzjoni

Studji *in vitro* dwar il-plażma umana wrew li capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR u 5-FU huma 54%, 10%, 62% u 10% mwahhla 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 ssehh aktar attivazzjoni katalitika ta' 5'-DFUR minn thymidine phosphorylase (ThyPase). L-enżimi involuti fl-attivazzjoni katalitika jinstabu f'tessuti tat-tumur iżda wkoll f'tessuti normali, għalkemm is-soltu f'livelli aktar baxxi. Il-biotrasformazzjoni enzimatika sekwenzjali ta' capecitabine għal 5-FU twassal għal konċentrazzjonijiet oghla f'tessuti tat-tumur. Fil-każ ta' tumuri tal-kolon u tar-rektum, il-biċċa l-kbira tal-produzzjoni ta' 5-FU tidher li hija lokalizzata f'ċelluli stromali tat-tumur. Wara l-għoti ta' capecitabine mill-halq lill-pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum, il-proporzjon tal-

konċentrazzjoni ta' 5-FU f'tumuri tal-kolon u tar-rektum għal tessuti fil-qrib kienet ta' 3.2 (li kienet tvarja minn 0.9 għal 8.0). Il-proporzjon ta' konċentrazzjoni ta' 5-FU fit-tumur għal plażma kienet ta' 21.4 (li kienet tvarja minn 3.9 għal 59.9, n=8) filwaqt li l-proporzjon f'tessuti f'saħħithom għal plażma kienet ta' 8.9 (li kienet tvarja minn 3.0 għal 25.8, n=8). L-attività ta' thymidine phosphorylase kienet imkejla u nstabet li kienet 4 darbiet iżjed f'tumur primarju tal-kolon u tar-rektum milli f'tessut normali fil-qrib. Skond studji immuno-istokimikali, jidher li l-biċċa l-kbira ta' thymidine phosphorylase jinstab f'ċelluli stromali tat-tumur.

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

### Eliminazzjoni

Il-half-life ta' l-eliminazzjoni (t<sub>1/2</sub> f'sieġhat) ta' capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU u FBAL kienu ta' 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 u 3.23 rispettivament. Capecitabine u l-metaboliti tiegħu huma mneħħijin mill-ġisem l-aktar fl-awrina; 95.5% tad-doża ta' capecitabine mogħtija huwa rkuprat fl-awrina. It-tneħħija fil-ħmieġ hija minima (2.6%). Il-metabolit maġġuri mneħħi mill-ġisem fl-awrina huwa FBAL, li jirrappreżenta 57% tad-doża mogħtija. Madwar 3% tad-doża mogħtija titneħħa mill-ġisem fl-awrina mhux mibdula.

### Terapja kombinata

Studji ta' fażi I biex jivvalutaw l-effett ta' capecitabine fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel jew ta' paclitaxel u viċeversa ma wrew l-ebda effett minn capecitabine fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel jew ta' paclitaxel (C<sub>max</sub> u AUC) u l-ebda effett minn docetaxel jew paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR.

### Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Analiżi farmakokinetika fuq il-popolazzjoni kienet magħmula wara l-kura b'capecitabine f'505 pazjenti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum li ngħataw doża ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum. Is-sess, il-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi fil-fwied fil-linja bażi, Karnofsky Performance Status, bilirubin totali, albumina fis-serum, ASAT u ALAT ma kellhom l-ebda effett statistikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' 5'-DFUR, 5-FU u FBAL.

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

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

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

*Fatturi etniċi:* Wara l-għoti mill-ħalq ta' 825 mg/m<sup>2</sup> capecitabine darbtejn kuljum għal 14-il jum, pazjenti Ġappunizi (n=18) kellhom C<sub>max</sub> għal capecitabine madwar 36% inqas u AUC 24% inqas minn

pazjenti Kawkasi (n=22). Pazjenti Ġappuniżi kellhom ukoll  $C_{max}$  għal FBAL 25% inqas u AUC 34% inqas minn pazjenti Kawkasi. Ir-rilevanza klinika ta' dawn id-differenzi mhijiex magħrufa. L-ebda differenzi sinifikanti ma sehhew 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 dozi ripetuti, l-għoti kuljum ta' capecitabine mill-ħalq lil xadini cynomolgus u ġrieden, iproduċew effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinali, limfatika u emopoetika, tipika għal fluoropyrimidines. Dawn it-tossiċitajiet kienu riversibbli. Tossiċità tal-ġilda, karatterizzata minn tibdil deġenerattiv/rigressiv, kienet osservata b'capecitabine. Capecitabine kien nieqes minn toossiċitajiet epatiċi u tas-CNS. Tossiċità kardjovaskulari (eż. titwil ta' l-intervall tal-QT u PR) setgħet tiġi osservata f'xadini cynomolgus wara l-għoti fil-vini (100 mg/kg) iżda mhux wara dozi ripetuti mill-ħalq (1379 mg/m<sup>2</sup>/kuljum).

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

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

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

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

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

#### Il-qalba tal-pillola

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

#### Il-kisja tal-pillola

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

Capecitabine Accord 300 mg pilloli miksijin b'rita

#### Il-qalba tal-pillola

Anhydrous lactose

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

#### Il-kisja tal-pillola

Hypromellose (6cps)  
Talc  
Titanium dioxide (E171)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/12/762/001-003  
EU/1/12/762/004-006  
EU/1/12/762/019-021  
EU/1/12/762/007-009  
EU/1/12/762/010-012  
EU/1/12/762/022-024



EU/1/12/762/013-015  
EU/1/12/762/016-018  
EU/1/12/762/025-027

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' April 2012

Data tal-aħħar tiġdid: Jannar 09, 2017

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

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

## **ANNEX II**

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

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

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

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

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

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

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

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

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

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

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Capecitabine Accord 150 mg pilloli miksijin b'rita  
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg capecitabine

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

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

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

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

**13. NUMRU TAL- LOTT**

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Capecitabine Accord 150 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**Folja**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Capecitabine Accord 150 mg pilloli miksijin b'rita  
capecitabine

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

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Capecitabine Accord 300 mg pilloli miksijin b'rita  
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg capecitabine

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

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

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Capecitabine Accord 300 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**Folja**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Capecitabine Accord 300 mg pilloli miksijin b'rita  
capecitabine

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

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Capecitabine Accord 500 mg pilloli miksijin b'rita  
capecitabine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg capecitabine

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Għall-folji tal-PVC/PVdC/Aluminju

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<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 ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Capecitabine Accord 500 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**Folja**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Capecitabine Accord 500 mg pilloli miksijin b'rita  
capecitabine

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

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHALL-UTENT

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

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda 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-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. (Ara sezzjoni 4).

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

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

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

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

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

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

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

#### **Tihux Capecitabine Accord**

- jekk inti allergiku għal capecitabine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk taf li għandek allergija jew reazzjoni eċċessiva għal din il-mediċina,
- jekk fil-passat kellek reazzjonijiet allergiċi għal terapija bi fluoropyrimidine (grupp ta' mediċini kontra l-kanċer bħal fluorouracil),
- jekk inti tqila jew qed treda',
- jekk għandek livell baxx ħafna ta' ċelloli bojod jew ta' plejtlits fid-demm (lewkopenija, newtopenija jew tromboċitopenija),
- jekk għandek problemi serji fil-fwied jew fil-kliewi,
- jekk taf li m'għandek l-ebda attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (defiċjenza totali ta' DPD).



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

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

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

Defiċjenza ta' DPD:

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

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Mediċini oħra u Capecitabine Accord**

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

**M'għandekx tiegħu brivudine (mediċini antivirali għat-trattament tal-hruq ta' Sant'Antnin jew tal-ġidri r-riħ) fl-istess waqt ma' trattament b'capecitabine (inkluz waqt kwalunkwe perjodi ta' mistrieħ, meta ma tkunx qed tiegħu pilloli ta' capecitabine). Jekk hadt brivudine trid tistenna mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf brivudine qabel ma tibda tiegħu capecitabine. Ara wkoll is-sezzjoni "Tihux Capecitabine Accord".**

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

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

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

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

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

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

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

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

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

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

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

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

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

### **X'fih Capecitabine Accord**

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

### **Capecitabine Accord fih sodium**

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

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

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

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

It-tabib tiegħek se jippreskrivilek doża u kors ta' kura li huwa adattat *għalik*. Id-doża ta' Capecitabine Accord hija bbażata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. Din tiġi kkalkulata mit-tul u l-piż tiegħek. Id-doża tas-soltu għall-adulti hija ta' 1250 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem meħuda darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija). Żewġ eżempji huma pprovuti hawnhekk: persuna li għandha piż tal-ġisem ta' 64 kg u tul ta' 1.64 m għandha erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 1.7 m<sup>2</sup> u għandha tieġu 4 pilloli ta' 500 mg u pillola ta' 150 mg darbtejn kuljum. Persuna li għandha piż tal-ġisem ta' 80 kg u tul ta' 1.80 m għandha erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' 2.00 m<sup>2</sup> u għandha tieġu 5 pilloli ta' 500 mg darbtejn kuljum.

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

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

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

- Hu l-pilloli fi żmien **30 minuta wara li tispiċċa l-ikel** (kolazzjon u ikla ta' filghaxija ) u **iblaghom shaħ mal-ilma. Tfarrakx u taqsamx il-pilloli. Jekk ma tistax tibra' l-pilloli Capecitabine Accord shaħ, għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa 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 ciklu wieħed ta' kura.

F'taħlita ma' mediċini oħra id-doża tas-soltu għall-aduti tista' tkun inqas minn 1250 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem, u jista' jkollok bżonn tieħu l-pilloli fuq perjodu ta' ħin differenti (e.ż. kujum, mingħajr perjodu ta' waqfien).

### **Jekk tieħu Capecitabine Accord aktar milli suppost**

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

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

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

Tiħux id-doża li nsejt tieħu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Minflok, kompli 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-ispizjar 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 isehħ xi wieħed minn dawn is-sintomi:

- **Dijarea:** jekk ikollok zieda ta' 4 episodji jew aktar ta' purgar meta mqabbel mal-ippurgar normali tiegħek ta' kuljum jew kwalunkwe dijarea matul il-lejl.
- **Rimettar:** jekk tirremetti aktar minn darba f'perijodu ta' 24 siegħa.
- **Tqalligh:** jekk titef l-aptit tiegħek, u l-ammont ta' ikel li tiekol kuljum huwa hafna inqas minn dak tas-soltu.
- **Stomatite:** jekk ikollok uġiħ, ħmura, nefha jew ulċeri f'ħalqek u/jew fi grizmejk.
- **Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u tas-saqajn:** jekk ikollok uġiħ, nefha, ħmura jew tingiż fl-idejn u/jew fis-saqajn.
- **Deni:** jekk ikollok temperatura ta' 38°C jew iżjed.
- **Infezzjoni:** jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni kkawżati minn batterja jew virus, jew organiżmi oħra.
- **Uġiħ fis-sider:** jekk ikollok uġiħ lokalizzat fiċ-ċentru tas-sider, speċjalement jekk dan isehħ waqt eżerċizzju.
- **Sindrome ta' Steven-Johnson:** jekk ikollok raxx juġġha ta' lewn aħmar jew jagħti fil-vjola li jinfirx u nfafet u/jew leżjonijiet oħra jibdedw jidhru fil-membrani mukuži (eż. ħalq u xufftejn), b'mod partikolari jekk qabel kellek sensitività għad-dawl, infezzjonijiet tas-sistema respiratorju (eż. bronkite) u/jew deni.

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

Jekk tilqagħhom kmieni, dawn l-effetti sekondarji s-soltu jitjiebu fi żmien jumejn sa 3 tjiem wara l-waqfien tal-kura. Madankollu, jekk dawn l-effetti sekondarji jkomplu, 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'halqek u/jew fil-gerżuma), infjammazzjoni tal-mukuża, dijarea, newtopenija (riskju akbar ta' infezzjonijiet), jew newtossicità matul l-ewwel ċiklu tat-trattament, tista' tkun involuta deficienza ta' DPD (jekk joghġbok ara Sezzjoni 2 Twissijiet u Prekawzjonijiet).

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

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

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

Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jsiru severi; għalhekk, huwa importanti li **dejjem tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** meta tibda tħoss 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-probabbiltà li l-effett sekondarju jkompli jew isir sever

Effetti sekondarji oħra huma:

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

- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demem jew ta' ċelluli homor tad-demem (muri fit-testijiet)
- deidratazzjoni, telf tal-piż
- nuqqas ta' rqaq (insomnja), depressjoni, uġiġħ ta' ras, nġhas, sturdament, sensazzjoni abnormali fil-ġilda (tirziħ jew sensazzjoni ta' tmemnim), tibdil fit-togħma
- irritazzjoni fl-għajnejn, zieda fid-dmugħ, ħmura fl-għajnejn (konguntivite)
- infjammazzjoni tal-vini (tromboflebite)
- qtugħ ta' nifs, fsada mill-imnieher, sogħla, mnieher iqattar
- ponot tal-irjiħat 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 żejjeq, ħalq xott
- raxx tal-ġilda, twaqqiġ ħafif tax-xagħar (alopecja), ħmura fil-ġilda, ġilda xotta, ħakk (pruritus), telf ta' kulur fil-ġilda, telf tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda, problema fid-dwiefer
- uġiġħ fil-ġogi jew fid-dirgħajn u r-riglejn (estremittajiet), fis-sider jew fid-dahar
- deni, nefha fid-dirgħajn u r-riglejn, tħossok ma tiflaħx
- problemi bil-funzjoni tal-fwied (murija fit-testijiet tad-demem) u zieda fil-bilirubina fid-demem (imneħħija mill-fwied)

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

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

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

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

- djuq jew sadd tal-kanal tad-dmugh (stenoi tal-kanal tad-dmugh)
- insufficjenza tal-fwied
- infjammazzjoni li twassal għal disfunzjoni jew sadd fis-sekrezzjoni tal-bili (epatite kolestatika)
- bidliet speċifiċi fl-elettrokardjogramma (titwil ta' QT)
- ċerti tipi ta' aritmija (inkluż fibrillazzjoni tal-ventrikolu, torsade de pointes, u bradikardija)
- infjammazzjoni fl-għajnejn li tikkawża uġiġh fl-għajnejn u possibilmment 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, hażak u raxx (anġjoedema)

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

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

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

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

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

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

## **5. Kif taħzen Capecitabine Accord**

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

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

Għall-aluminju-folji tal-aluminju

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

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

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Capecitabine Accord**

Is-sustanza attiva hi capecitabine.

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

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

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

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

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

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

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

### **Kif jidher Capecitabine Accord u l-kontenut tal-pakkett**

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

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

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

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

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni 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

**Manifattur**

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

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

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

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