Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Axitinib Accord, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/006206/0000) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/axitinib-accord>

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 1 mg pilloli miksijin b’rita

Axitinib Accord 3 mg pilloli miksijin b’rita

Axitinib Accord 5 mg pilloli miksijin b’rita

1. **GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Axitinib Accord 1 mg pilloli miksijin b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 1 mg axitinib.

Axitinib Accord 3 mg pilloli miksijin b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 3 mg axitinib.

Axitinib Accord 5 mg pilloli miksijin b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 5 mg axitinib.

Eċċipjenti b’effett magħruf:

*Axitinib Accord 1 mg pilloli miksijin b’rita*

Kull pillola miksija b’rita fiha 54.2 mg lactose monohydrate.

*Axitinib Accord 3 mg pilloli miksijin b’rita*

Kull pillola miksija b’rita fiha 32.5 mg lactose monohydrate.

*Axitinib Accord 5 mg pilloli miksijin b’rita*

Kull pillola miksija b’rita fiha 54.2 mg lactose monohydrate.

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

1. **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pillola).

Axitinib Accord 1 mg pilloli miksijin b’rita

Pilloli miksija b’rita bikonvessi f’għamla ta’ kapsula modifikati, ta’ lewn aħmar, b’“S14” imnaqqxa fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa bejn wieħed u ieħor 9.1 ±0.2 mm X 4.6 ± 0.2 mm

Axitinib Accord 3 mg pilloli miksijin b’rita

Pillola miksija b’rita bikonvessa, tonda, ta’ lewn aħmar b’“S95” imnaqqxa fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa bejn wieħed u ieħor 5.3 ± 0.3 X 2.6 mm ± 0.3 mm.

Axitinib Accord 5 mg pilloli miksijin b’rita

Pilloli miksija b’rita bikonvessi, ta’ forma trijangolari, ta’ lewn aħmar b’“S15” imnaqqxa fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa bejn wieħed u ieħor 6.4 ± 0.3 mm X 6.3 ± 0.3 mm.

1. **TAGĦRIF KLINIKU**
   1. **Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Axitinib Accord hu indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’karċinoma avvanzata taċ-ċellola renali (RCC) wara li jkun falla trattament preċedenti b’sunitinib jew ċitokina.

* 1. **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-trattament b’Axitinib Accord għandu jingħata minn tabib bl-esperjenza fl-użu ta’ terapiji ta’ kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta’ axitinib hija 5 mg darbtejn kuljum.

It-trattament għandu jkompli jingħata sakemm jibqa’ jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli li ma tistax tiġi kkontrollata bi prodotti mediċinali konkomitanti jew aġġustamenti fid-doża.

Jekk il-pazjent jirremetti jew jonqos milli jieħu doża, ma għandhiex tittieħed doża oħra. Id-doża li jkun imiss li tittieħed għandha tittieħed fil-ħin li jkun imissha tittieħed.

*Aġġustamenti fid-doża*

Żieda jew tnaqqis fid-doża huma rakkomandati fuq il-bażi tas-sigurtà u t-tollerabilità individwali.

Il-pazjenti li jittolleraw id-doża tal-bidu ta’ axitinib 5 mg darbtejn kuljum mingħajr reazzjonijiet avversi > Grad 2 (jiġifieri mingħajr reazzjonijiet avversi severi skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi [CTCAE] verżjoni 3.0) għal ġimagħtejn konsekuttivi tista’ tiżdidilhom id-doża għal 7 mg darbtejn kuljum sakemm il-pressjoni tad-demm tal-pazjent ma tkunx

> 150/90 mmHg jew il-pazjent ikun qed jirċievi kura għal kontra l-pressjoni għolja. Sussegwentement, billi jintużaw l-istess kriterji, il-pazjenti li jittolleraw doża ta’ axitinib ta’ 7 mg darbtejn kuljum tista’ tiżdidilhom id-doża għal massimu ta’ 10 mg darbtejn kuljum. Huma disponibbli prodotti oħra għad-doża miżjuda ta’ 7 mg.

Il-kontroll ta’ ċerti reazzjonijiet avversi jista’ jkun jeħtieġ waqfien temporanju jew permanenti u/jew tnaqqis fid-doża tat-terapija b’axitinib (ara sezzjoni 4.4). Meta jkun hemm bżonn ta’ tnaqqis fid-doża, id-doża ta’ axitinib tista’ titnaqqas għal 3 mg darbtejn kuljum u tkompli għal 2 mg darbtejn kuljum.

M’hemmx bżonn aġġustament fid-doża fuq il-bażi tal-età, ir-razza, is-sess jew il-piż tal-pazjent.

*Inibituri qawwijin konkomitanti ta’ CYP3A4/5*

L-għoti fl-istess ħin ta’ *axitinib* ma’ inibituri qawwijin ta’ CYP3A4/5 jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet ta’ axitinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.5). Hija rakkomandata l-għażla ta’ prodott mediċinali konkomitanti alternattiv b’potenzjal ineżistenti jew minimu li jinibixxi CYP3A4/5.

Għalkemm l-aġġustament fid-doża ta’ axitinib ma ġiex studjat f’pazjenti li jirċievu inibituri qawwijin ta’ CYP3A4/5, jekk ikun irid jiġi amministrat fl-istess ħin inibitur qawwi ta’ CYP3A4/5, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża ta’ axitinib għal bejn wieħed u ieħor nofs id-doża (eż. id-doża tal-bidu għandha titnaqqas minn 5 mg darbtejn kuljum għal 2 mg darbtejn kuljum). Il-kontroll ta’ ċerti reazzjonijiet avversi jista’ jkun jeħtieġ waqfien temporanju jew permanenti tat-terapija b’axitinib (ara sezzjoni 4.4). Jekk jitwaqqaf l-għoti simultanju tal-inibitur qawwi, għandu jiġi kkunsidrat li d-doża ta’ axitinib tiġi mnaqqsa għal dik ta’ qabel ma beda jintuża l-inibitur qawwi ta’ CYP3A4/5 (ara sezzjoni 4.5).

*Indutturi qawwijin konkomitanti ta’ CYP3A4/5*

L-għoti fl-istess ħin ta’ axitinib ma’ indutturi qawwijin ta’ CYP3A4/5 jista’ jnaqqas il- konċentrazzjonijiet ta’ axitinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.5). Hija rakkomandata l-għażla ta’ prodott mediċinali konkomitanti alternattiv b’potenzjal ineżistenti jew minimu ta’ induzzjoni ta’ CYP3A4/5.

Għalkemm l-aġġustament fid-doża ta’ axitinib ma ġiex studjat f’pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu indutturi qawwijin ta’ CYP3A4/5, jekk ikun irid jingħata fl-istess ħin induttur qawwi ta’ CYP3A4/5, hija rakkomandata żieda gradwali fid-doża ta’ axitinib. B’ doża għolja ta’ indutturi qawwijin ta’ CYP3A4/5 ġie rrapportat li fi żmien ġimgħa ta’ trattament bl-induttur, seħħet l-induzzjoni massima. Jekk tiżdied id-doża ta’ axitinib, il-pazjent għandu jiġi ssorveljat bir-reqqa għat-tossiċità. Il-kontroll ta’ ċerti reazzjonijiet avversi jista’ jkun jeħtieġ waqfien temporanju jew permanenti u/jew tnaqqis fid- doża tat-terapija b’axitinib (ara sezzjoni 4.4). Jekk jitwaqqaf l-għoti fl-istess ħin tal-induttur qawwi,

id-doża ta’ axitinib għandha titreġġa’ lura minnufih għad-doża użata qabel ma nbeda l-użu tal-induttur qawwi ta’ CYP3A4/5 (ara sezzjoni 4.5).

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Anzjani (≥ 65 sena)*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

*Indeboliment renali*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2). Prattikament ma hija disponibbli l- ebda dejta rigward il-kura b’axitinib f’pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta’ < 15 mL/min.

*Indeboliment epatiku*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta axitinib jiġi amministrat lil pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh klassi A). Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża meta axitinib jiġi amministrat lil pazjenti b’indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh klassi B) (eż. id-doża tal- bidu għandha titnaqqas minn 5 mg darbtejn kuljum għal 2 mg darbtejn kuljum). Axitinib ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C) u ma għandux jintuża f’din il- popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Axitinib Accord fit-tfal u adolexxenti ta’ < 18-il sena ma ġewx determinati s’issa. L- ebda dejta ma hija disponibbli.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Axitinib huwa għall-użu orali. Il-pilloli għandhom jittieħdu b’mod orali darbtejn kuljum bejn wieħed u ieħor 12-il siegħa bejn doża u oħra, mal-ikel jew fuq stonku vojt (ara sezzjoni 5.2). Għandhom jinbelgħu sħaħ ma’ tazza ilma.

* 1. **Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għal axitinib jew għal kwalunkwe wieћed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

* 1. **Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Għandhom jiġu sorveljati avvenimenti speċifiċi relatati mas-sigurtà qabel ma tinbeda, u b’mod perjodiku, matul it-trattament b’axitinib kif spjegat hawn taħt.

Avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal-qalb

Fi studji kliniċi b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal-qalb (inkluż insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb, insuffiċjenza kardjopulmonari, disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug, tnaqqis fil-frazzjoni tat-tfigħ ’il barra, u insuffiċjenza tal- ventrikolu tal-lemin) ġew irrapportati (ara sezzjoni 4.8).

Sinjali jew sintomi ta’ insuffiċjenza tal-qalb għandhom jiġu ssorveljati perjodikament matul it- trattament b’axitinib. Il-ġestjoni ta’ avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal-qalb tista’ teħtieġ twaqqif temporanju jew permanenti u/jew tnaqqis fid-doża tat-terapija b’axitinib.

Pressjoni għolja

Fi studji kliniċi b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, pressjoni għolja ġiet irrapportata b’mod komuni ħafna (ara sezzjoni 4.8).

Fi studju kliniku kkontrollat, iż-żmien medju li fih deher bidu ta’ pressjoni għolja (pressjoni sistolika tad-demm > 150 mmHg jew pressjoni dijastolika tad-demm > 100 mmHg) kien fl-ewwel xahar mill- bidu tal-kura b’axitinib. Żidiet fil-pressjoni tad-demm ġew osservati anki minn 4 ijiem wara li nbeda axitinib.

Il-pressjoni tad-demm għandha tiġi kkontrollata sew qabel ma jinbeda axitinib. Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għal pressjoni għolja u ttrattati kif ikun hemm bżonn b’terapija standard għal kontra l- pressjoni għolja. Fil-każ ta’ pressjoni għolja persistenti minkejja l-użu ta’ prodotti mediċinali għal kontra l-pressjoni għolja, id-doża ta’ axitinib għandha titnaqqas. Għall-pazjenti li jiżviluppaw pressjoni għolja severa, axitinib għandu jitwaqqaf b’mod temporanju u jerġa’ jinbeda f’doża aktar baxxa ladarba l-pazjent ikollu pressjoni normali. Jekk axitinib jiġi interrott, il-pazjenti li jirċievu prodotti mediċinali għal kontra l-pressjoni għolja għandhom jiġu sorveljati għal pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.2).

F’każ ta’ pressjoni għolja fl-arterji li tkun severa jew persistenti li tkun suġġestiva għas-sindromu ta’ enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES) (ara aktar ’l isfel), għandha tiġi kkunsidrata immaġni dijanjostika tal-moħħ b’reżonanza manjetika (MRI).

Disfunzjoni tat-tirojde

Fi studji kliniċi b’axitinib għall-kura ta’ pazjenti b’RCC, ġew irrapportati avvenimenti ta’ ipotirojdiżmu u, b’mod inqas komuni, ipertirojdiżmu (ara sezzjoni 4.8).

Il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi sorveljata qabel ma tinbeda, u b’mod perjodiku matul, il-kura b’axitinib. L-ipotirojdiżmu jew l-ipertirojdiżmu għandhom jiġu ttrattati skont il-prattika medika standard sabiex jinżamm l-istat tal-ewtirojde.

Avvenimenti emboliċi u trombotiċi arterjali

Fi studji kliniċi b’axitinib, ġew irrapportati avvenimenti emboliċi u trombotiċi arterjali (inklużi attakk iskemiku temporanju, infart mijokardiku, aċċident ċerebrovaskulari u sadd tal-arterja retinali) (ara sezzjoni 4.8).

Axitinib għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti li huma f’riskju għal, jew li fl-imgħoddi kellhom, dawn l- avvenimenti. Axitinib ma ġiex studjat f’pazjenti li kellhom avveniment emboliku jew trombotiku arterjali fit-12-il xahar preċedenti.

Avvenimenti emboliċi u trombotiċi fil-vini

Fl-istudji kliniċi b’axitinib, ġew irrapportati avvenimenti emboliċi u trombotiċi fil-vini (inklużi emboliżmu pulmonari, trombożi tal-vini fondi, u sadd/trombożi tal-vina retinali) (ara sezzjoni 4.8).

Axitinib għandu jintuża b’attenzjoni f’pazjenti li huma f’riskju għal, jew li fl-imgħoddi kellhom, dawn l-avvenimenti. Axitinib ma ġiex studjat f’pazjenti li kellhom avveniment emboliku jew trombotiku fil- vini fis-6 xhur preċedenti.

Żieda fil-livelli ta’ emoglobina jew ematokrit

Matul il-kura b’axitinib jistgħu jseħħu żidiet fil-livelli ta’ emoglobina jew ematokrit, li jirriflettu żidiet fil-massa ta’ ċelloli ħomor tad-demm (ara sezzjoni 4.8, poliċitemija). Żieda fil-massa taċ-ċelloli ħomor tad-demm tista’ żżid ir-riskju ta’ avvenimenti emboliċi u trombotiċi.

L-emoglobina jew l-ematokrit għandhom jiġu sorveljati qabel ma tinbeda, u b’mod perjodiku matul, il-kura b’axitinib. Jekk il-livelli tal-emoglobina jew tal-ematokrit jogħlew aktar mil-livell normali, il-

pazjenti għandhom jiġu ttrattati skont il-prattika medika standard għat-tnaqqis tal-emoglobina jew tal- ematokrit għal livell aċċettabbli.

Emorraġija

Fi studji kliniċi b’axitinib, ġew irrapportati avvenimenti emorraġiċi (ara sezzjoni 4.8).

Axitinib ma ġiex studjat f’pazjenti li għandhom evidenza ta’ metastasi fil-moħħ mhux trattata jew fsada gastrointestinali attiva reċenti, u m’għandux jintuża f’dawk il-pazjenti. Jekk xi fsada tkun teħtieġ intervent mediku, interrompi temporanjament id-doża ta’ axitinib.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta’ inibituri tal-perkors VEGF f’pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta’ anewriżmi u/jew ta’ dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma tibda Axitinib Accord, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f’pazjenti b’fatturi ta’ riskju bħall-pressjoni għolja jew l-istorja ta’ anewriżmi.

Perforazzjoni gastrointestinali u formazzjoni ta’ fistuli

Fi studji kliniċi b’axitinib, ġew irrapportati avvenimenti ta’ perforazzjoni gastrointestinali u fistuli (ara sezzjoni 4.8).

Is-sintomi ta’ perforazzjoni gastrointestinali jew fistula għandhom jiġu sorveljati b’mod perjodiku matul il-kura b’axitinib.

Kumplikazzjonijiet fil-fejqan ta’ feriti

Ma sarux studji formali dwar l-effett ta’ axitinib fuq il-fejqan ta’ feriti.

Il-kura b’axitinib għandha titwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel il-kirurġija skedata. Id-deċiżjoni li titkompla t-terapija b’axitinib wara l-kirurġija għandha tkun ibbażata fuq ġudizzju klinika ta’ fejqan adegwat tal-feriti.

Sindrome ta’ enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES)

Fi studji kliniċi b’axitinib, ġew irrapportati avvenimenti ta’ PRES (ara sezzjoni 4.8).

PRES huwa disturb newroloġiku li jista’ jippreżenta ruħu b’uġigħ ta’ ras, aċċessjoni, letarġija, konfużjoni, telf tal-vista u disturbi viżivi u newroloġiċi oħrajn. Tista’ tkun preżenti pressjoni għolja ħafifa sa severa. It-teħid ta’ immaġni b’reżonanza manjetika huwa meħtieġ sabiex tiġi kkonfermata d- dijanjosi ta’ PRES. F’pazjenti b’sinjali jew sintomi ta’ PRES, it-trattament b’axitinib għandu jiġi interrott b’mod temporanju jew jitwaqqaf b’mod permanenti. Mhijiex magħrufa s-sigurtà ta’ meta terġa’ tinbeda t-terapija b’axitinib f’pazjenti li preċedentement ikunu esperjenzaw is-sindrome PRES.

Proteinurja

Fi studji kliniċi b’axitinib, ġiet irrapportata proteinurja, inkluża dik b’severità ta’ Grad 3 u 4 (ara sezzjoni 4.8).

Il-monitoraġġ għall-proteinurja qabel il-bidu ta’, u b'mod perjodiku matul, il-kura b'axitinib huwa rrakkomandat. Għal pazjenti li jiżviluppaw proteinurja moderata sa severa, naqqas id-doża jew waqqaf il-kura b'axitinib b'mod temporanju (ara sezzjoni 4.2). Axitinib għandu jitwaqqaf jekk il- pazjent jiżviluppa s-sindrome nefrotika.

Reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied

Fi studju kliniku kkontrollat għat-trattament b’axitinib ta’ pazjenti b’RCC, ġew irrapportati reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied. L-aktar reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied irrapportati b’mod komuni kienu jinkludu żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), u bilirubin tad-demm (ara sezzjoni 4.8). Ma ġew osservati l-ebda żidiet fl-ALT (> 3 darbiet aktar mil-limitu ta’ fuq tan-normal [ULN]) u fil-bilirubin (> id-doppju tal-ULN).

Fi studju kliniku ta’ sejbien tad-doża, żidiet simultanji fl-ALT (12-il darba aktar mill-ULN) u fil- bilirubin (2.3 darbiet aktar mill-ULN), meqjusa li kienu epatotossiċità relatata mal-mediċina, ġew osservati f’pazjent wieħed li rċieva axitinib b’doża tal-bidu ta’ 20 mg darbtejn kuljum (4 darbiet aktar mid-doża tal-bidu rakkomandata).

It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu sorveljati qabel ma tinbeda, u b’mod perjodiku matul, il-kura b’axitinib.

Indeboliment epatiku

Fi studji kliniċi b’axitinib, l-espożizzjoni sistemika għal axitinib kienet bejn wieħed u ieħor darbtejn ogħla f’individwi b’indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh klassi B) meta mqabbla ma’ individwi b’funzjoni epatika normali. Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża meta axitinib jiġi amministrat lil pazjenti b’indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh klassi B) (ara sezzjoni 4.2).

Axitinib ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C) u ma għandux jintuża f’din il-popolazzjoni.

Anzjani (≥ 65 sena) u razza

Fi studju kliniku kkontrollat b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, 34% tal-pazjenti ttrattati b’axitinib kellhom ≥ 65 sena. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu Bojod (77%) jew Asjatiċi (21%).

Għalkemm ma tistax tiġi eskluża sensittività akbar għall-iżvilupp ta’ reazzjonijiet avversi f’ċerti pazjenti aktar anzjani u pazjenti Asjatiċi, b’mod ġenerali, ma ġewx osservati differenzi kbar fis- sigurtà u l-effettività ta’ axitinib bejn il-pazjenti li kellhom ≥ 65 sena u dawk mhux anzjani, u bejn pazjenti bojod u pazjenti ta’ razez oħra.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża fuq il-bażi tal-età jew ir-razza tal-pazjent (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Eċċipjenti

*Lactose*

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta’ intolleranza ta’ galattożju, defiċjenza ta’ lactase totali jew assorbiment ħażin ta’ glukożju-galattożju ma għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

*Sodium*

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola miksija b’rita, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

* 1. **Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Dejta *in vitro* tindika li axitinib huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A4/5 u, b’mod inqas, minn CYP1A2, CYP2C19, u uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Inibituri ta’ CYP3A4/5

Ketoconazole, inibitur qawwi ta’ CYP3A4/5, amministrat f’doża ta’ 400 mg darba kuljum għal 7 ijiem, żied iż-żona medja taħt il-kurva (AUC) bid-doppju u Cmax b’darba u nofs ta’ doża orali waħda ta’ 5 mg axitinib *f’voluntiera b’saħħithom*. L-għoti flimkien ta’ axitinib ma’ inibituri qawwijin ta’ CYP3A4/5 (eż. ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, erythromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, u telithromycin) jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet ta’ axitinib fil-plażma. Il-grejpfrut jista’ wkoll iżid il-konċentrazzjonijiet ta’ axitinib fil-plażma. Hija rakkomandata l-għażla ta’ prodotti mediċinali konkomitanti b’potenzjal ineżistenti jew minimu ta’ inibizzjoni ta’ CYP3A4/5. Jekk ikun irid jiġi amministrat inibitur qawwi ta’ CYP3A4/5, huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta’ axitinib (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri ta’ CYP1A2 u CYP2C19

CYP1A2 u CYP2C19 jikkostitwixxu mogħdijiet minuri (< 10%) fil-metaboliżmu ta’ axitinib. L-effett ta’ inibituri qawwijin ta’ dawn l-isozimi fuq il-farmakokinetika ta’ axitinib ma ġiex studjat. Għandu jkun hemm attenzjoni minħabba r-riskju ta’ konċentrazzjonijiet miżjuda ta’ axitinib fil-plażma f’pazjenti li jieħdu inibituri qawwijin ta’ dawn l-isozimi.

Indutturi ta’ CYP3A4/5

Rifampicin, induttur qawwi ta’ CYP3A4/5, amministrat f’doża ta’ 600 mg darba kuljum għal 9 ijiem, naqqas l-AUC medja b’79% u Cmax b’71% ta’ doża waħda ta’ 5 mg axitinib f’voluntiera b’saħħithom.

L-għoti flimkien ta’ *axitinib ma’* indutturi qawwijin ta’ CYP3A4/5 (e.g. rifampicin, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifabutin, rifapentin, phenobarbital, u *Hypericum perforatum* [St. John’s Worth]) jista’ jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta’ axitinib fil-plażma. Hija rakkomandata l-għażla ta’ prodotti mediċinali konkomitanti b’potenzjal ineżistenti jew minimu ta’ induzzjoni ta’ CYP3A4/5.

Jekk ikun irid jiġi amministrat fl-istess ħin induttur qawwi ta’ CYP3A4/5, huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta’ axitinib (ara sezzjoni 4.2).

Studji in vitro ta’ inibizzjoni u induzzjoni ta’ CYP u UGT

Studji i*n vitro* indikaw li axitinib ma jinibixxix CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, jew UGT1A1 f’konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma.

Studji *in vitro* indikaw li axitinib għandu potenzjal li jinibixxi CYP1A2. Għaldaqstant, l-għoti flimkien ta’ axitinib ma’ substrati ta’ CYP1A2 jista’ jirriżulta f’żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ substrati ta’ CYP1A2 (eż. teofillina).

Studji *in vitro* indikaw ukoll li axitinib għandu l-potenzjal li jinibixxi CYP2C8. Madankollu, l-għoti flimkien ta’ axitinib ma’ paclitaxel, substrat magħruf ta’ CYP2C8, ma rriżultax f’żieda fil- konċentrazzjonijiet ta’ paclitaxel fil-plażma f’pazjenti b’kanċer avvanzat, u dan jindika nuqqas ta’ inibizzjoni klinika ta’ CYP2C8.

Studji *in vitro* f’epatoċiti umani indikaw ukoll li axitinib ma jinduċix CYP1A1, CYP1A2, jew CYP3A4/5. Għaldaqstant, l-għoti fl-istess ħin ta’ axitinib mhuwiex mistenni jnaqqas il- konċentrazzjoni fil-plażma ta’ substrati ta’ CYP1A1, CYP1A2, jew CYP3A4/5 mogħtija fl-istess ħin *in vivo*.

Studji in vitro b’P-glikoproteina

Studji *in vitro* indikaw li axitinib jinibixxi P-glikoproteina. Madankollu, axitinib mhuwiex mistenni jinibixxi P-glikoproteina f’konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma. Għaldaqstant, l-għoti fl-istess ħin ta’ axitinib mhuwiex mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta’ digoxin fil-plażma, jew substrati oħra ta’ P-glikoproteina, *in vivo*.

* 1. **Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

M’hemmx dejta dwar l-użu ta’ axitinib f’nisa tqal. Fuq il-bażi tal-proprjetajiet farmakoloġiċi ta’ axitinib, huwa jista’ jikkaġuna ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Studji f’annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, inklużi malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). Axitinib ma għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-kondizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ trattament b’dan il- prodott mediċinali.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa ġimgħa wara t-trattament.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk axitinib jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li terda’. Axitinib m’għandux jintuża waqt it-treddigħ.

Fertilità

Fuq il-bażi ta’ sejbiet mhux kliniċi, axitinib għandu l-potenzjal li jdgħajjef il-funzjoni riproduttiva u l- fertilità fil-bnedmin (ara sezzjoni 5.3).

* 1. **Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Axitinib għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija li jistgħu jesperjenzaw avvenimenti bħal sturdament u/jew għeja matul it-trattament b’axitinib.

* 1. **Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-riskji li ġejjin, li jinkludu l-azzjoni xierqa li għandha tittieħed, huma diskussi f’aktar dettall f’sezzjoni 4.4*:* avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja, disfunzjoni tat-tirojde, avvenimenti tromboemboliċi arterjali, avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, żieda fil-livelli ta’ emoglobina jew ematokrit, emorraġija, perforazzjoni gastrointestinali u formazzjoni ta’ fistuli, kumplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti, PRES, proteinurja, u żieda fl-enzimi tal-fwied.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (≥ 20%) osservati wara t-trattament b’axitinib kienu dijarea, pressjoni għolja, għeja, tnaqqis fl-aptit, nawsja, tnaqqis fil-piż, disfonja, is-sindrome ta’ eritrodisestesija palmo-plantari (id-sieq), emorraġija, ipotirojdiżmu, rimettar, proteinurja, sogħla, u stitikezza.

Tabella b’lista ta’ reazzjonijiet avversi

It-Tabella 1 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi rrapportati f’sett miġbur ta’ dejta ta’ 672 pazjent li rċivew axitinib fi studji kliniċi għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC (ara sezzjoni 5.1). Reazzjonijiet avversi ta’ wara t-tqegħid fis-suq identifikati fi studji kliniċi huma inklużi wkoll.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi, il-kategorija ta’ frekwenza u l-grad ta’ severità. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000), u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). Id-database attwali dwar is-sigurtà għal axitinib hija żgħira wisq sabiex jiġu identifikati reazzjonijiet avversi rari u rari ħafna.

Il-kategoriji ġew assenjati fuq il-bażi tal-frekwenzi assoluti fid-dejta tal-istudji kliniċi miġbura. Fi ħdan kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi bl-istess frekwenza huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, b’dawk iżjed serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-istudji tal-RCC f’pazjenti li rċivew axitinib (N = 672)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sistema tal- klassifika tal- organi** | **Kategorija ta’ frekwenza** | **Reazzjonijiet avversia** | **Gradi Kollhab %** | **Grad 3b** **%** | **Grad 4b** **%** |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Komuni | Anemija | 6.3 | 1.2 | 0.4 |
| Tromboċitopenija | 1.6 | 0.1 | 0 |
| Poliċitemijaċ | 1.5 | 0.1 | 0 |
| Mhux komuni | Newtropenija | 0.3 | 0.1 | 0 |
| Lewkopenija | 0.4 | 0 | 0 |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja | Komuni ħafna | Ipotirojdiżmuċ | 24.6 | 0.3 | 0 |
| Komuni | Ipertirojdiżmuċ | 1.6 | 0.1 | 0.1 |
| Disturbi fil- metaboliżmu u n- nutrizzjoni | Komuni ħafna | Tnaqqis fl-aptit | 39.0 | 3.6 | 0.3 |
| Komuni | Deidrazzjoni | 6.7 | 3.1 | 0.3 |
| Iperkalimja | 2.7 | 1.2 | 0.1 |
| Iperkalċemija | 2.2 | 0.1 | 0.3 |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni ħafna | Uġigħ ta’ ras | 16.2 | 0.7 | 0 |
| Disgewżja | 11.5 | 0 | 0 |
| Komuni | Sturdament | 9.1 | 0.6 | 0 |
| Mhux komuni | Sindrome ta’ enċefalopatija posterjuri riversibblie | 0.3 | 0.1 | 0 |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | Komuni | Żanżin tal-widnejn | 3.1 | 0 | 0 |
| Disturbi tal-qalb | Komuni | Avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal- qalb ċ,d,f | 1.8 | 0.3 | 0.7 |
| Disturbi vaskulari | Komuni ħafna | Pressjoni għoljag | 51.2 | 22.0 | 1.0 |
| Emorraġijaċ,d,h | 25.7 | 3.0 | 1.0 |
| Komuni | Avvenimenti emboliċi u trombotiċi fil-viniċ,d,i | 2.8 | 0.9 | 1.2 |
| Avvenimenti emboliċi u trombotiċi arterjaliċ,d,j | 2.8 | 1.2 | 1.3 |
| Mhux magħrufa | Anewriżmi u dissezzjonijiet tal- arterjid | - | - | - |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni ħafna | Dispnejad | 17.1 | 3.6 | 0.6 |
| Sogħla | 20.4 | 0.6 | 0 |
| Disfonja | 32.7 | 0 | 0.1 |
| Komuni | Uġigħ orofarinġali | 7.4 | 0 | 0 |
| Disturbi gastro- intestinali | Komuni ħafna | Dijarea | 55.4 | 10.1 | 0.1 |
| Rimettar | 23.7 | 2.7 | 0.1 |
| Nawsja | 33.0 | 2.2 | 0.1 |
| Uġigħ fl-addome | 14.7 | 2.5 | 0.3 |
| Stitikezza | 20.2 | 1.0 | 0 |
| Stomatite | 15.5 | 1.8 | 0 |
| Dispepsja | 11.2 | 0.1 | 0 |
| Komuni | Uġigħ fil-parti ta’ fuq tal-addome | 9.4 | 0.9 | 0 |
| Gass | 4.5 | 0 | 0 |
| Murliti | 3.3 | 0 | 0 |
| Glossodinja | 2.8 | 0 | 0 |
| Perforazzjoni gastro-intestinali u fistulaċ,k | 1.9 | 0.9 | 0.3 |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni | Iperbilirubinimja | 1.3 | 0.1 | 0.1 |
| Koleċistiten | 1.0 | 0.6 | 0.1 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il- ġilda | Komuni ħafna | Eritrodisestesija palmo-plantari (sindrome ta’ id-sieq) | 32.1 | 7.6 | 0 |
| Raxx | 14.3 | 0.1 | 0 |
| Ġilda niexfa | 10.1 | 0.1 | 0 |
| Komuni | Ħakk | 6.0 | 0 | 0 |
| Eritema | 3.7 | 0 | 0 |
| Alopeċja | 5.7 | 0 | 0 |
| Disturbi muskolu- skeletriċi u tat- tessuti konnettivi | Komuni ħafna | Artralġja | 17.7 | 1.9 | 0.3 |
| Uġigħ fl-estremità | 14.1 | 1.0 | 0.3 |
| Komuni | Uġigħ fil-muskoli | 8.2 | 0.6 | 0.1 |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Komuni ħafna | Proteinurjal | 21.1 | 4.8 | 0.1 |
| Komuni | Insuffiċjenza tal- kliewim | 1.6 | 0.9 | 0.1 |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Komuni ħafna | Għeja | 45.1 | 10.6 | 0.3 |
| Astenjad | 13.8 | 2.8 | 0.3 |
| Infjammazzjoni tal- mukuża | 13.7 | 1.0 | 0 |
| Investigazzjonijiet | Komuni ħafna | Tnaqqis fil-piż | 32.7 | 4.9 | 0 |
| Komuni | Żieda fil-livell ta’ lipase | 3.7 | 0.7 | 0.7 |
| Komuni | Żieda fil-livell ta’ alanine aminotranferase | 6.5 | 1.2 | 0 |
| Żieda fil-livelli ta’ amylase | 3.4 | 0.6 | 0.4 |
| Żieda fil-livell ta’ aspartate aminotransferase | 6.1 | 1.0 | 0 |
| Żieda fil-livell ta’ alkaline phosphatase | 4.8 | 0.3 | 0 |
| Żieda fil-kreatinina | 5.7 | 0.4 | 0 |
| Żieda fl-ormon li jistimola t-tirojde | 7.9 | 0 | 0 |

a Ir-reazzjonijiet avversi huma skont il-kawżalità ta’ kull frekwenza li ħarġet mit-trattament.

b Il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali għall-Kanċer, Verżjoni 3.0

ċ Ara s-sezzjoni ‘Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula’.

d Ġew irrapportati każijiet fatali (Grad 5).

e Inkluża Lewkoenċefalopatija.

f Inklużi insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb, insuffiċjenza kardjopulmonari, tnaqqis fil- frazzjoni tat-tfigħ ’il barra, disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug u insuffiċjenza tal-ventrikolu tal-lemin.

g Inklużi pressjoni għolja aċċelerata, żieda fil-pressjoni tad-demm, pressjoni għolja u kriżi ipertensiva.

h Inklużi titwil fil-ħin parzjali ta’ tromboplastin attivat, emorraġija anali, emorraġija arterjali, tinstab awrina fid- demm, emorraġija fis-sistema nervuża ċentrali, emorraġija ċerebrali, titwil fil-ħin tal-koagulazzjoni, emorraġija tal-konġuntiva, kontużjoni, dijarea emorraġika, fsada tal-utru disfunzjonali, epistassi, emorraġija gastrika, emorraġija gastrointestinali, fsada tal-ħanek, ematemesi, ematokeżija, tnaqqis fl-ematokrit, ematoma, ematurja, tnaqqis fl-emoglobina, emoptisi, emorraġija, emorraġija fl-arterja koronarja, emorraġija fis-sistema urinarja, emorraġija fil-murliti, emostasi, żieda fit-tendenza tat-tbenġil, żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, emorraġija mill-parti t’isfel tas-sistema gastrointestinali, melaena, tikek żgħar vjola fuq il-ġilda, emorraġija farinġali, titwil fil-ħin ta’ protrombin, emorraġija pulmonari, purpura, emorraġija fir-rektum, tnaqqis fl-għadd ta’ ċelluli ħomor tad-demm, emorraġija fil-kliewi, emorraġija fl-isklera, ematoċoele fl-iskrotum, ematoma fil-milsa, emorraġija taħt id-dwiefer, emorraġija subarakinojde, emorraġija fl-ilsien, emorraġija mill-parti ta’ fuq tas-sistema gastrointestinali u emorraġija fil-vaġina.

i Inklużi s-sindrome ta’ Budd-Chiari, trombożi tal-vini fondi, trombożi tal-vini ġugulari, trombożi pelvika tal-vini, emboliżmu pulmonari, sadd tal-vina retinali, trombożi tal-vina retinali, trombożi tal-vini subclavian, trombożi tal-vini, u trombożi tal-vini fir-riġlejn u d-dirgħajn.

j Inklużi infart mijokardijaku akut, emboliżmu, infart mijokardijaku, sadd tal-arterja retinali u attakk iskemiku temporanju.

k Perforazzjoni gastrointestinali u fistula jinkludu t-termini ppreferuti li ġejjin: axxess addominali, axxess anali, fistula anali, fistula, tnixxija anastomotika gastrointestinali, perforazzjoni gastrointestinali, perforazzjoni tal- musrana l-kbira, fistula esofagobronkjali u peritonite.

l Proteinurja tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: proteina fl-awrina, tinstab proteina fl-awrina u proteinurja.

m Inkluża insuffiċjenza akuta tal-kliewi

n Koleċistite tinkludi Koleċistite akuta, Koleċistite, Koleċistite infettiva

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 4.4)*

Fi studju kliniku kkontrollat b’axitinib (N = 359) għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal-qalb ġew irrapportati f’1.7% tal-pazjenti li rċivew axitinib, inkluż insuffiċjenza tal- qalb (0.6%), insuffiċjenza kardjopulmonari (0.6%), disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug (0.3%), u insuffiċjenza tal-ventrikolu tal-lemin (0.3%). Reazzjonijiet avversi ta’ insuffiċjenza tal-qalb ta’ Grad 4 ġew rrapportati f’0.6% ta’ pazjenti li rċivew axitinib. Insuffiċjenza fatali tal-qalb ġiet irrapportata f’0.6% ta’ pazjenti li rċivew axitinib.

Fi studji ta’ monoterapija b’axitinib (N = 672) għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal-qalb (inkluż insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb, insuffiċjenza kardjopulmonari, disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug, tnaqqis fil-frazzjoni tat-tfigħ ’il barra, u insuffiċjenza tal-ventrikolu tal-lemin) ġew irrapportati f’1.8% ta’ pazjenti li rċivew axitinib.

Avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal-qalb ta’ Grad 3/4 ġew irrapportati f’1.0% ta’ pazjenti u avvenimenti ta’ insuffiċjenza fatali tal-qalb ġew irrapportati f’0.3% ta’ pazjenti li rċivew axitinib.

*Disfunzjoni tat-tirojde (ara sezzjoni 4.4)*

Fi studju kliniku kkontrollat b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, l-ipotirojdiżmu ġie rrapportat fi 20.9% tal-pazjenti u l-ipertirojdiżmu ġie rrapportat f’1.1% tal-pazjenti. Iż-żieda fil-livelli tal-ormon li jistimula t-tirojde (TSH) ġiet irrapportata bħala reazzjoni avversa f’5.3% tal-pazjenti li rċivew axitinib. Matul valutazzjonijiet ta’ rutina fil-laboratorju, f’pazjenti li kellhom TSH < 5 μU/mL qabel it-trattament, żidiet ta’ TSH għal ≥ 10 μU/mL seħħew fi 32.2% tal-pazjenti li rċivew axitinib.

Fi studji kliniċi miġbura b’axitinib (N = 672) għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, l-ipotirojdiżmu ġie rrappurtat f’24.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu axitinib. L-ipertirojdiżmu ġie rrappurtat f’1.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu axitinib.

*Avvenimenti emboliċi u trombotiċi fil-vini (ara sezzjoni 4.4)*

Fi studju kliniku kkontrollat b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, reazzjonijiet emboliċi u trombotiċi avversi fil-vini ġew irrapportati f’3.9% tal-pazjenti li rċivew axitinib, inklużi emboliżmu pulmonari (2.2%), sadd/trombożi tal-vina retinali (0.6%) u trombożi tal-vini fondi (0.6%).

Reazzjonijiet emboliċi u trombotiċi avversi fil-vini tal-Grad 3/4 ġew irrapportati f’3.1% tal-pazjenti li rċivew axitinib. Emboliżmu pulmonari fatali ġie rrapportat f’pazjent wieħed (0.3%) li rċieva axitinib.

Fi studji kliniċi miġbura b’axitinib (N = 672) għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, avvenimenti emboliċi u trombotiċi fil-vini ġew irrappurtati fi 2.8% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu axitinib. Avvenimenti emboliċi u trombotiċi fil-vini ta’ Grad 3 ġew irrappurtati f’0.9% tal-pazjenti. Avvenimenti emboliċi u trombotiċi fil-vini ta’ Grad 4 ġew irrappurtati f’1.2% tal-pazjenti. Avvenimenti emboliċi u trombotiċi fil-vini fatali ġew irrappurtati f’0.1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu axitinib.

*Avvenimenti emboliċi u trombotiċi arterjali (ara sezzjoni 4.4)*

Fi studju kliniku kkontrollat b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, reazzjonijiet avversi trombotiċi u emboliċi fl-arterji kienu rrappurtati f’4.7% tal-pazjenti li rċivew axitinib, inkluż infartmijokardijaku (1.4%), attakk iskemiku temporanju (0.8%) u inċident ċerebrovaskulari (0.6%). Reazzjonijiet emboliċi u trombotiċi avversi fl-arterji tal-Grad 3/4 ġew irrapportati f’3.3% tal-pazjenti li rċivew axitinib. Infart mijokardijaku akut fatali u aċċident ċerebrovaskulari fatali ġew irrapportati f’pazjent wieħed kull wieħed (0.3%). Fi studji ta’ monoterapija b’axitinib (N = 850), reazzjonijiet emboliċi u trombotiċi avversi fl-arterji (inklużi attakk iskemiku temporanju, infart mijokardiku, u aċċident ċerebrovaskulari) ġew irrapportati f’5.3% tal-pazjenti li rċivew axitinib.

Fi studji kliniċi miġbura b’axitinib (N = 672) għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, avvenimenti emboliċi u trombotiċi arterjali ġew irrappurtati fi 2.8% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu axitinib. Avvenimenti emboliċi u trombotiċi arterjali ta’ Grad 3 ġew irrappurtati f’1.2% tal-pazjenti. Avvenimenti emboliċi u trombotiċi arterjali ta’ Grad 4 ġew irrappurtati f’1.3% tal-pazjenti. Avvenimenti emboliċi u trombotiċi arterjali fatali ġew irrappurtati f’0.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu axitinib.

*Poliċitemija (*ara *Żieda fil-livelli ta’ emoglobina jew ta’ ematokrit f’sezzjoni 4.4)*

Fi studju kliniku kkontrollat b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, poliċitemija ġiet irrapportata f’1.4% tal-pazjenti li rċivew axitinib. Il-valutazzjonijiet ta’ rutina fil-labortatorju identifikaw żieda fil-livell ta’ emoglobina ogħla mill-ULN f’9.7% tal-pazjenti li rċivew axitinib. F’erba’ studji kliniċi b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC (N = 537), żieda fil-livelli ta’ emoglobina ogħla mill-ULN ġiet osservata fi 13.6% tal-pazjenti li rċivew axitinib.

Fi studji kliniċi miġbura b’axitinib (N = 672) għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, poliċitemija ġiet irrappurtata f’1.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu axitinib.

*Emorraġija (ara sezzjoni 4.4)*

Fi studju kliniku kkontrollat b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC li eskluda lil pazjenti b’metastasi fil-moħħ mhux ittrattata, reazzjonijiet avversi emorraġiċi ġew irrapportati f’21.4% tal- pazjenti li rċivew axitinib. Ir-reazzjonijiet avversi emorraġiċi fil-pazjenti ttrattati b’axitinib kienu jinkludu epistassi (7.8%), ematurja (3.6%), emoptisi (2.5%), emorraġija fir-rektum (2.2%), fsada tal- ħanek (1.1%), emorraġija gastrika (0.6%), emorraġija ċerebrali (0.3%) u emorraġija mill-parti t’isfel tas-sistema gastrointestinali (0.3%). Reazzjonijiet avversi emorraġiċi ta’ Grad ≥ 3 ġew irrapportati f’3.1% tal-pazjenti li rċivew axitinib (inklużi emorraġija ċerebrali, emorraġija gastrika, emorraġija mill-parti t’isfel tas-sistema gastrointestinali u emoptisi). Emorraġija fatali ġiet irrapportata f’pazjent wieħed (0.3%) li rċieva axitinib (emorraġija gastrika). Fi studju ta’ monoterapija b’axitinib (N = 850), emoptisi ġiet irrapportata f’3.9% tal-pazjenti; emoptisi ta’ Grad ≥ 3 ġiet irrappurtata f’0.5% tal- pazjenti.

Fi studji kliniċi miġbura b’axitinib (N = 672) għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, avvenimenti emorraġiċi ġew irrappurtati f’25.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu axitinib. Reazzjonijiet avversi emorraġiċi ta’ Grad 3 ġew irrappurtati fi 3% tal-pazjenti. Reazzjonijiet avversi emorraġiċi ta’ Grad 4 ġew irrappurtati f’1% tal-pazjenti u emorraġija fatali ġiet irrappurtata f’0.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu axitinib.

*Perforazzjoni gastrointestinali u formazzjoni ta’ fistuli (ara sezzjoni 4.4)*

Fi studju kliniku kkontrollat b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, ġew irrapportati avvenimenti tat-tip ta’ perforazzjoni f’1.7% tal-pazjenti li rċivew axitinib, inklużi fistula anali (0.6%), fistula (0.3%) u perforazzjoni gastrointestinali (0.3%). Fi studji ta’ monoterapija b’axitinib (N = 850), avvenimenti gastrointestinali tat-tip ta’ perforazzjoni ġew irrapportati f’1.9% tal-pazjenti u perforazzjoni gastrointestinali fatali ġiet irrapportata f’pazjent wieħed (0.1%).

Fi studji kliniċi miġbura b’axitinib (N = 672) għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, perforazzjoni gastrointestinali u fistula ġew irrappurtati f’1.9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu axitinib.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

* 1. **Doża eċċessiva**

M’hemmx trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta’ axitinib.

Fi studju kliniku kkontrollat b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, pazjent wieħed b’mod aċċidentali rċieva doża ta’ 20 mg darbtejn kuljum għal 4 ijiem u esperjenza sturdament (Grad 1).

Fi studju kliniku ta’ sejbien tad-doża b’axitinib, l-individwi li rċivew dożi tal-bidu ta’ 10 mg darbtejn kuljum jew 20 mg darbtejn kuljum esperjenzaw reazzjonijiet avversi li kienu jinkludu pressjoni għolja, aċċessjonijiet assoċjati ma’ pressjoni għolja, u emoptisi fatali.

F’każijiet ta’ suspett ta’ doża eċċessiva, axitinib għandu jitwaqqaf u tingħata kura ta’ appoġġ.

1. **PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**
   1. **Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Grupp farmakoterapewtiku: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-protein kinase, kodiċi ATC: L01EK01

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Axitinib huwa inibitur b’saħħtu u selettiv ta’ tyrosine kinase ta’ riċetturi tal-fattur ta’ tkabbir endoteljali vaskulari (VEGFR)‑1, VEGFR‑2 u VEGFR‑3. Dawn ir-riċetturi huma implikati fl- anġjoġenesi patoloġika, it-tkabbir tat-tumuri, u l-progressjoni metastatika tal-kanċer. Intwera li axitinib jinibixxi b’saħħa l-proliferazzjoni u s-sopravivenza taċ-ċellola endoteljali medjata mill- VEGF. Axitinib inibixxa l-fosforilazzjoni ta’ VEGFR‑2 f’vaskulatura tat-tumur ta’ xenograft li esprimiet il-mira *in vivo* u pproduċiet dewmien fit-tkabbir tat-tumur, rigressjoni, u inibizzjoni tal- metastasi f’bosta mudelli esperimentali tal-kanċer.

Effett fuq l-intervall QTc

Fi studju *2*‑*way* crossover fejn l-individwi intgħażlu b’mod każwali, 35 individwu b’saħħithom ngħataw doża orali waħda ta’ axitinib (5 mg) fin-nuqqas u l-preżenza ta’ 400 mg ketoconazole għal 7 ijiem. Ir-riżultati ta’ dan l-istudju indikaw li espożizzjonijiet ta’ axitinib fil-plażma sad-doppju tal- livelli terapewtiċi mistennija wara doża ta’ 5 mg, ma pproduċewx titwil klinikament sinifikanti fl- intervall QT.

Effikaċja klinika u sigurta

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ axitinib ġew evalwati fi studju ta’ fażi 3 multiċentriku, open-label, fejn l- individwi intgħażlu b’mod każwali. Il-pazjenti (N = 723) b’RCC avvanzat li l-marda tagħhom kienet ipprogressat ma’ jew wara t-trattament b’terapija sistemika waħda preċedenti, inklużi reġimen li fihom sunitinib, bevacizumab, temsirolimus, jew ċitokina ġew allokati b’mod każwali (1:1) sabiex jirċievu axitinib (N = 361) jew sorafenib (N = 362). Il-punt tat-tmiem primarju, is-sopravivenza ħielsa minn progressjoni (PFS), ġie valutat billi ntużat analiżi ċentrali indipendenti anonima. Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu r-rata ta’ rispons oġġettiva (ORR) u s-sopravivenza globali (OS).

Mill-pazjenti rreġistrati f’dan l-istudju, 389 pazjent (53.8%) kienu irċivew terapija preċedenti waħda ibbażata fuq sunitinib, 251 pazjent (34.7%) kienu irċivew terapija preċedenti waħda ibbażata fuq ċitokina (interleukin-2 jew interferon-alfa), 59 pazjent (8.2%) kienu irċivew terapija preċedenti waħda ibbażata fuq bevacizumab, u 24 pazjent (3.3%) kienu irċivew terapija preċedenti waħda ibbażata fuq temsirolimus. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-mard fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi li ħadu axitinib u dawk li ħadu sorafenib fir-rigward tal-età, is-sess tal-persuna, ir-razza, l-istatus ta’ prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ir-reġjun ġeografiku, u t-trattament minn qabel.

Fil-popolazzjoni ġenerali tal-pazjenti u fiż-żewġ sottogruppi ewlenin (trattament preċedenti b’sunitinib u trattament preċedenti b’cytokine), kien hemm vantaġġ statistiku sinifikanti favur axitinib meta mqabbel ma’ sorafenib għall-punt tat-tmiem primarju ta’ PFS (ara Tabella 2 u Figuri 1, 2 u 3).

Id-daqs tal-effett tal-PFS medjan kien differenti fis-sottogruppi li ħadu terapija preċedenti. Tnejn mis- sottogruppi kienu żgħar wisq biex jagħtu riżultati affidabbli (trattament preċedenti b'temsirolimus jew trattament preċedenti b'bevacizumab). Ma kienx hemm differenza sinifikanti bejn il-fergħat fl-OS fil- popolazzjoni ġenerali jew fis-sottogruppi li ħadu terapija preċedenti.

**Tabella 2. Ir-riżultati tal-effikaċja**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Punt Tat-tmiem / popolazzjoni tal-istudju** | **axitinib** | **sorafenib** | **HR (CI ta’ 95%)** | **valur-p** |
| **ITT Ġenerali** | **N = 361** | **N = 362** |  |  |
| PFS medjan a,b f’xhur | 6.8 (6.4, 8.3) | 4.7 (4.6, 6.3) | 0.67 (0.56, 0.81) | < 0.0001ċ |
| (95% CI) |  |  |  |  |
| OS medjan d f’xhur | 20.1 (16.7, 23.4) | 19.2 (17.5, 22.3) | 0.97 (0.80, 1.17) | NS |
| (95% CI) |  |  |  |  |
| ORR b,e % (95% CI) | 19.4 (15.4, 23.9) | 9.4 (6.6, 12.9) | 2.06f (1.41, 3.00) | 0.0001g |
| **Trattament preċedenti b’sunitinib** | **N = 194** | **N = 195** |  |  |
| PFS medjan a,b f’xhur | 4.8 (4.5, 6.5) | 3.4 (2.8, 4.7) | 0.74 (0.58, 0.94) | 0.0063h |
| (95% CI) |  |  |  |  |
| OS medjan d f’xhur | 15.2 (12.8, 18.3) | 16.5 (13.7, 19.2) | 1.00 (0.78, 1.27) | NS |
| (95% CI) |  |  |  |  |
| ORR b,e % (95% CI) | 11.3 (7.2, 16.7) | 7.7 (4.4, 12.4) | 1.48f (0.79, 2.75) | NS |
| **Trattament preċedenti b’cytokine** | **N = 126** | **N = 125** |  |  |
| PFS medjan a,b f’xhur | 12.0 (10.1, 13.9) | 6.6 (6.4, 8.3) | 0.52 (0.38, 0.72) | < 0.0001h |
| (95% CI) |  |  |  |  |
| OS medjan d f’xhur | 29.4 (24.5, NE) | 27.8 (23.1, 34.5) | 0.81 (0.56, 1.19) | NS |
| (95% CI) |  |  |  |  |
| ORR b,e % (95% CI) | 32.5 (24.5, 41.5) | 13.6 (8.1, 20.9) | 2.39f (1.43-3.99) | 0.0002i |

CI = Intervall ta’ Kunfidenza, HR = Proporzjon ta’ periklu (axitinib/sorafenib); ITT: Intenzjoni ta’ kura; NE: ma tistax issir stima; NS: mhux statistikament sinifikanti; ORR: Rata ta’ rispons oġġettiva; OS: Sopravivenza globali; PFS: Sopravivenza mingħajr progressjoni.

a Żmien mir-randomizzazzjoni sal-progressjoni jew mewt minħabba kwalunkwe kawża, skont liema sseħħ l- ewwel. Data meta tieqaf tinġabar id-*data*: 03 ta’ Ġunju 2011.

b Valutat b’analiżi radjoloġika indipendenti skont Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi (RECIST).

ċ Valur-p unilaterali minn test tal-log-rank tat-trattament stratifikat skont l-istat tal-prestazzjoni ECOG u terapija preċedenti.

d Data meta tieqaf tinġabar id-*data*: 01 ta’ Novembru 2011.

e Data meta tieqaf tinġabar id-*data*: 31 ta’ Awwissu 2010.

f Il-proporzjon ta’ riskju huwa użat għall-ORR. Proprozjon ta’ riskju ta’ > 1 indika probabbiltà akbar ta’ rispons fil-grupp li ħa axitinib; proporzjon ta’ riskju ta’ < 1 indika probabbiltà akbar ta’ rispons fil-grupp li ħa sorafenib.

g Valur-p unilaterali mit-test ta’ Cochran-Mantel-Haenszel ta’ trattament stratifikat skont l-istat ta’ prestazzjoni ECOG u terapija preċedenti.

h Valur-p unilaterali minn test tal-log-rank tat-trattament stratifikat skont l-istat tal-prestazzjoni ECOG.

i Valur-p unilaterali mit-test ta’ Cochran-Mantel-Haenszel ta’ trattament stratifikat skont l-istat ta’ prestazzjoni ECOG.

**Figura 1. Il-kurva Kaplan-Meier ta’ sopravivenza ħielsa minn progressjoni skont valutazzjoni indipendenti għall-popolazzjoni globali**

A graph of a number of patients

Description automatically generated

Żmien (xhur)

Axitinib Accord (N=361)

Medjan 6.8 xhur

Sorafenib (N=362)

Medjan 4.7 xhur

Proporzjon tal-Periklu = 0.67

95% CI [0.56, 0.81]

Valur p <0.0001

Proporzjon Ħieles mill-Progressjoni

**Figura 2. Il-kurva Kaplan-Meier ta’ sopravivenza ħielsa minn progressjoni skont valutazzjoni indipendenti għas-sottogrupp li ħa sunitinib qabel**

A graph of a number of patients

Description automatically generated

Żmien (xhur)

Axitinib Accord (N=194)

Medjan 4.8 xhur

Sorafenib (N=195)

Medjan 3.4 xhur

Proporzjon tal-Periklu = 0.74

95% CI [0.58, 0.94]

Valur p <0.0001

Proporzjon Ħieles mill-Progressjoni

**Figura 3. Il-kurva Kaplan-Meier ta’ sopravivenza ħielsa minn progressjoni skont valutazzjoni indipendenti għas-sottogrupp li ħa cytokine qabel**

A graph of a number of patients

Description automatically generated

Żmien (xhur)

Axitinib Accord (N=126)

Medjan 12.0-il xahar

Sorafenib (N=125)

Medjan 6.6 xhur

Proporzjon tal-Periklu = 0.52

95% CI [0.38, 0.72]

Valur p <0.0001

Proporzjon Ħieles mill-Progressjoni

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat l-obbligu li jiġu sottomessi r-riżultati tal-istudji b’axitinib fis-subsetti kollha tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta’ karċinoma tal-kliewi u tal- pelvis renali (esklużi nefroblastoma, nefroblastomatożi, sarkoma taċ-ċelloli ċari, nefroma mesoblastika, karċinoma medullari renali u tumur rabdojde tal-kliewi) (ara sezzjoni 4.2 għal tagħrif dwar l-użu pedjatriku).

* 1. **Tagħrif farmakokinetiku**

Wara amministrazzjoni orali tal-pilloli axitinib, il-bijodisponibilità assoluta medja hija ta’ 58% meta mqabbla ma’ għoti ġol-vina. Il-half life ta’ axitinib fil-plażma tvarja bejn 2.5 sa 6.1 sigħat. Id-dożaġġ ta’ axitinib b’5 mg darbtejn kuljum irriżulta f’inqas mid-doppju tal-akkumulazzjoni meta mqabbel mal-għoti ta’ doża waħda. Fuq il-bażi tal-half-life qasira ta’ axitinib, il-qagħda stabbli hija mistennija fi żmien jumejn sa tlett ijiem minn meta tingħata d-doża inizjali.

Assorbiment u distribuzzjoni

Ġeneralment, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta’ axitinib fil-plażma jintlaħqu fi żmien 4 sigħat wara amministrazzjoni orali ta’ axitinib b’Tmax medju li jvarja bejn 2.5 sa 4.1 sigħat. L-amministrazzjoni ta’ axitinib ma’ ikla moderata fix-xaħam irriżultat f’espożizzjoni 10% aktar baxxa meta mqabbla ma’ sawm tul il-lejl. Ikla b’ħafna xaħmijiet u kaloriji rriżultat f’espożizzjoni 19% ogħla meta mqabbla ma’ sawm tul il-lejl. Axitinib jista’ jiġi amministrat mal-ikel jew fuq stonku vojt (ara sezzjoni 4.2).

Is-Cmax u l-AUC medji żdiedu b’mod proporzjonali fuq medda ta’ dożaġġ ta’ axitinib bejn 5 sa 10 mg. It-twaħħil *in vitro* ta’ axitinib mal-proteini fil-plażma tal-bniedem hija > 99% bi twaħħil preferenzjali mal-albumina u twaħħil moderat mal-glikoproteina tal-aċidu-α1. Bid-doża ta’ 5 mg darbtejn kuljum wara l-ikel, l-ogħla konċentrazzjoni ġeometrika medja fil-plażma u l-AUC fuq 24 siegħa kienu

27.8 ng/mL u 265 ng.h/mL, rispettivament, f’pazjenti b’RCC avvanzat. It-tneħħija ġeometrika medja orali u l-volum apparenti ta’ distribuzzjoni kienu 38 L/h u 160 L, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Axitinib huwa metabolizzat primarjament fil-fwied minn CYP3A4/5 u f’livell inqas minn CYP1A2, CYP2C19, u UGT1A1.

Wara amministrazzjoni orali ta’ doża radjuattiva ta’ 5 mg axitinib, 30-60% tar-radjuattività ġiet irkuprata fl-ippurgar u 23% tar-radjuattività ġiet irkuprata fl-awrina. Axitinib mhux mibdul, li kien jammonta għal 12% tad-doża, kien il-komponent ewlieni identifikat fl-ippurgar. Axitinib mhux mibdul ma ġiex identifikat fl-awrina; carboxylic acid u l-metaboliti ta’ sulfoxide ammontaw għall- parti l-kbira tar-radjuattività fl-awrina. Fil-plażma, il-metabolita N‑glukuronide kienet tirrappreżenta l- komponent radjuattiv predominanti (50% tar-radjuattività ċirkolanti) u kemm axitinib mhux mibdul kif ukoll il-metabolita ta’ sulfoxide ammontaw għal bejn wieħed u ieħor 20% tar-radjuattività ċirkolanti kull wieħed.

Il-metaboliti ta’ sulfoxide u N-glukuronide juru li għandhom bejn wieħed u ieħor 400 u 8000 darba inqas saħħa *in vitro*, rispettivament, kontra VEGFR‑2 meta mqabbla ma’ axitinib.

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani, sess tal-persuna, u razza*

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f’pazjenti b’kanċer avvanzat (inkluż RCC avvanzat) u voluntiera b’saħħithom indikaw li m’hemmx effetti klinikament relevanti tal-età, is-sess tal-persuna, il-piż, ir-razza, il-funzjoni renali, il-ġenotip UGT1A1, jew il-ġenotip CYP2C19.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Axitinib ma ġiex studjat f’pazjenti ta’ < 18-il sena.

*Indeboliment epatiku*

Dejta *in vitro* u *in vivo* indikat li axitinib huwa metabolizzat primarjament mill-fwied.

Meta mqabbla ma’ individwi b’funzjoni epatika normali, l-espożizzjoni sistemika wara doża waħda ta’ axitinib kienet simili f’individwi b’indeboliment epatiku ħafif (Child‑Pugh klassi A) u ogħla (bejn wieħed u ieħor id-doppju) f’individwi b’indeboliment epatiku moderat (Child‑Pugh klassi B). Axitinib ma ġiex studjat f’individwi b’indeboliment epatiku sever (Child‑Pugh klassi C) u ma għandux jintuża f’din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2 għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża).

*Indeboliment renali*

Axitinib mhux mibdul ma jinstabx fl-urina.

Axitinib ma ġiex studjat f’individwi b’indeboliment renali. Fi studji kliniċi b’axitinib għat-trattament ta’ pazjenti b’RCC, ġew esklużi l-pazjenti bi kreatinina fis-serum > 1.5 darba ogħla mill-ULN jew tneħħija kkalkolat tal-kreatinina ta’ < 60 mL/min. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni uriet li t- tneħħija ta’ axitinib ma nbidlitx f’individwi b’indeboliment renali u ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

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

Effett tossiku minn dożi ripetuti

Sejbiet importanti tal-effett tossiku fil-ġrieden u l-klieb wara dożaġġ ripetut sa 9 xhur kienu s-sistema gastro-intestinali, ematopojetika, riproduttiva, skeletali u dentali, bil-Livelli ta’ Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL) li kienu bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għal jew inqas mill-espożizzjoni umana fid-doża klinika tal-bidu rakkomandata (fuq il-bażi tal-livelli ta’ AUC).

Riskju ta’ kanċer

Ma sarux studji tar-riskju ta’ kanċer b’axitinib.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Axitinib ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f’testijiet konvenzjonali tal-effett tossiku fuq il-ġeni *in vitro*. *In vitro*, ġiet osservata żieda sinifikanti fil-poliplojdi f’konċentrazzjonijiet > 0.22 µg/mL, u *in vivo*, ġiet osservata żieda fl-eritroċiti polikromatiċi mikronukleati bil-Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOEL) li kien 69 darba ogħla mill-espożizzjoni umana mistennija. Is-sejbiet tal-effett tossiku fuq il-ġeni mhumiex meqjusa klinikament relevanti fil-livelli ta’ espożizzjoni osservati fil- bniedem**.**

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Is-sejbiet relatati ma’ axitinib fit-testikoli u l-epididimi kienu jinkludu tnaqqis fil-piż tal-organu, atrofija jew deġenerazzjoni, tnaqqis fin-numru ta’ ċelloli ġerminali, ipospermja jew forom anormali tal-isperma, u tnaqqis fid-densità u fl-għadd tal-isperma. Dawn is-sejbiet ġew osservati fil-ġrieden f’livelli ta’ espożizzjoni bejn wieħed u ieħor 12-il darba l-espożizzjoni umana mistennija u fil-klieb f’livelli ta’ espożizzjoni taħt l-espożizzjoni umana mistennija. Ma kien hemm l-ebda effett fuq it- tgħammir jew il-fertilità fil-ġrieden maskili f’livelli ta’ espożizzjoni bejn wieħed u ieħor 57 darba ogħla mill-espożizzjoni mistennija fil-bniedem. Is-sejbiet fil-ġrieden femminili kienu jinkludu sinjali ta’ maturità sesswali ttardjata, tnaqqis jew assenza ta’ corpora lutea, tnaqqis fil-piżijiet tal-utru u atrofija tal-utru f’espożizzjonijiet bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-espożizzjoni mistennija fil- bniedem. Tnaqqis fil-fertilità u l-vijabilità tal-embriju ġew osservati fil-ġrieden femminili fid-dożi kollha ttestjati, f’livelli ta’ espożizzjoni bl-inqas doża bejn wieħed u ieħor 10 darbiet l-espożizzjoni mistennija fil-bniedem.

Il-ġrieden tqal esposti għal axitinib urew inċidenza miżjuda ta’ malformazzjonijiet tal-*cleft palate* u varjazzjonijiet skeletali, inkluża ossifikazzjoni ttardjata, f’livelli ta’ espożizzjoni inqas mill- espożizzjoni mistennija fil-bniedem. Ma twettqux studji tal-effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-perjodu madwar it-twelid u wara t-twelid.

Sejbiet ta’ effett tossiku f’annimali immaturi

Ġiet osservata reversible physeal dysplasia fi ġrieden u klieb mogħtija axitinib għal mill-inqas xahar f’livelli ta’ espożizzjoni bejn wieħed u ieħor sitt darbiet ogħla mill-espożizzjoni umana mistennija. Ġew osservati karje dentali parzjalment riversibbli fi ġrieden ittrattati għal aktar minn xahar f’livelli ta’ espożizzjoni simili għall-espożizzjoni umana mistennija. Effetti tossiċi oħrajn ta’ tħassib potenzjali għal pazjenti pedjatriċi ma ġewx evalwati f’annimali ġovenili.

1. **TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**
   1. **Lista ta’ eċċipjenti**

Il-qalba tal-pillola

Lactose

Cellulose, Microcrystalline (E460)

Silica, Colloidal anhydrous

Hydroxypropylcellulose (300–600 mPa\*s)

Croscarmellose sodium (E 468)

Talc

Magnesium stearate (E 470b)

Il-kisja b’rita tal-pillola

Hypromellose 2910 (15 mPa\*s) (E464)

Lactose monohydrate

Titanium Dioxide (E171)

Triacetin

Iron Oxide Red (E172)

* 1. **Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

* 1. **Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Pakkett tal-folja u l-flixkun: sentejn

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li jinfetaħ il-flixkun għall-ewwel darba: 1 mg – 45 jum u 3, 5 mg – 30 jum

* 1. **Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta’ temperatura speċjali għall-ħażna.

Folja tal-OPA/Aluminju/PVC/Aluminju:

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

Flixkun tal-HDPE:

Żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tilqa’ mill-umdità.

* 1. **In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Axitinib Accord 1 mg pilloli miksijin b’rita

Folja tal-OPA/Aluminju/PVC/Aluminju li fiha 14-il pillola miksija b’rita. Kull pakkett fih 28 jew 56 pillola miksija b’rita jew folji b’doża waħda perforati ta’ 28 x 1 jew 56 x 1 pilloli miksija b’rita.

Flixkun tal-HDPE b’dessikant tal-ġel tas-silika u għatu tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal li fih 180 pillola miksija b’rita.

Axitinib Accord 3 mg pilloli miksijin b’rita

Folja tal-OPA/Aluminju/PVC/Aluminju li fiha 14-il pillola miksija b’rita. Kull pakkett fih 28 jew 56 pillola miksija b’rita jew folji b’doża waħda perforati ta’ 28 x 1 jew 56 x 1 pilloli miksija b’rita.

Flixkun tal-HDPE b’dessikant tal-ġel tas-silika u għatu tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal fih 60 pillola miksija b’rita.

Axitinib Accord 5 mg pilloli miksijin b’rita

Folja tal-OPA/Aluminju/PVC/Aluminju li fiha 14-il pillola miksija b’rita. Kull pakkett fih 28 jew 56 pillola miksija b’rita jew folji b’doża waħda perforati ta’ 28 x 1 jew 56 x 1 pilloli miksija b’rita.

Flixkun tal-HDPE b’dessikant tal-ġel tas-silika u għatu tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal li fih 60 pillola miksija b’rita.

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

* 1. **Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

1. **DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spanja

1. **NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

# 1 mg pillola miksija b’rita

# EU/1/24/1847/001 28 pillola

# EU/1/24/1847/002 28 x 1 pillola (doża waħda)

# EU/1/24/1847/003 56 pillola

# EU/1/24/1847/004 56 x 1 pillola (doża waħda)

# EU/1/24/1847/005 180 pillola (flixkun)

# 3 mg pillola miksija b’rita

# EU/1/24/1847/006 28 pillola

# EU/1/24/1847/007 28 x 1 pillola (doża waħda)

# EU/1/24/1847/008 56 pillola

# EU/1/24/1847/009 56 x 1 pillola (doża waħda)

# EU/1/24/1847/010 60 pillola (flixkun)

# 5 mg pillola miksija b’rita

# EU/1/24/1847/011 28 pillola

# EU/1/24/1847/012 28 x 1 pillola (doża waħda)

# EU/1/24/1847/013 56 pillola

# EU/1/24/1847/014 56 x 1 pillola (doża waħda)

# EU/1/24/1847/015 60 pillola (flixkun)

1. **DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Settembru 2024.

1. **DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**ANNESS II**

1. **MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**
2. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
3. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**
4. **KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effettiv tal-prodott mediċinali**
5. **MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

APIS Labor GmbH

Resslstraβe 9, 9065 Ebenthal in Kärnten,

L-Awstrija

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o

ul Lutomierska 50,95-200

Pabianice, il-Polonja

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, il-Greċja

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

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

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

1. **KONDIZZJONIJIET OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

1. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. **TIKKETTAR**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦAL 1 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 1 mg pilloli miksijin b’rita

axitinib

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

Kull pillola miksija b’rita fiha 1 mg axitinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b’rita

28 pillola miksijin b’rita

28 x 1 pilloli miksijin b’rita

56 pillola miksijin b’rita

56 x 1 pilloli miksijin b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

Użu orali.

**6.**

**TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA**

**JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1847/001

EU/1/24/1847/002

EU/1/24/1847/003

EU/1/24/1847/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Axitinib Accord 1 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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA għal 1 mg**

* 1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 1 mg pilloli

axitinib

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Użu orali

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**PAKKETT TAL-FOLJI B’DOŻA WAĦDA (28 x 1 PILLOLI, 56 x 1 PILLOLI) GĦAL 1 mg**

1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 1 mg pilloli

axitinib

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Użu orali

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA’ BARRA U TIKKETTA GĦAL FLIXKUN TAL-HDPE GĦAL 1 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 1 mg pilloli miksijin b’rita

axitinib

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

Kull pillola miksija b’rita fiha 1 mg axitinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

180 pillola miksijin b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

Użu orali.

**6.**

**TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA**

**JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

Wara li l-flixkun jinfetaħ għall-ewwel darba: uża fi żmien 45 jum

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1847/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Axitinib Accord 1 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

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦAL 3 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 3 mg pilloli miksijin b’rita

axitinib

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

Kull pillola miksija b’rita fiha 3 mg axitinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b’rita

28 pillola miksijin b’rita

28 x 1 pilloli miksijin b’rita

56 pillola miksijin b’rita

56 x 1 pilloli miksijin b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

Użu orali.

**6.**

**TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA**

**JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1847/006

EU/1/24/1847/007

EU/1/24/1847/008

EU/1/24/1847/009

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Axitinib Accord 3 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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA GĦAL 3 mg**

1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 3 mg pilloli

axitinib

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Użu orali

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**PAKKETT TAL-FOLJI B’DOŻA WAĦDA (28 x 1 PILLOLI, 56 x 1 PILLOLI) GĦAL 3 mg**

1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 3 mg pilloli

axitinib

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Użu orali

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA’ BARRA U TIKKETTA GĦAL FLIXKUN TAL-HDPE GĦAL 3 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 3 mg pilloli miksijin b’rita

axitinib

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

Kull pillola miksija b’rita fiha 3 mg axitinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b’rita

60 pillola miksijin b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

Wara li l-flixkun jinfetaħ għall-ewwel darba: uża fi żmien 30 jum

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta’ temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1847/010

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Axitinib Accord 3 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

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦAL 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 5 mg pilloli miksijin b’rita

axitinib

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

Kull pillola miksija b’rita fiha 5 mg axitinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b’rita

28 pillola miksijin b’rita

28 x 1 pilloli miksijin b’rita

56 pillola miksijin b’rita

56 x 1 pilloli miksijin b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta’ temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1847/011

EU/1/24/1847/012

EU/1/24/1847/013

EU/1/24/1847/014

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Axitinib Accord 5 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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA GĦAL 5 mg**

1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 5 mg pilloli

axitinib

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Użu orali

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**PAKKETT TAL-FOLJI B’DOŻA WAĦDA (28 x 1 PILLOLI, 56 x 1 PILLOLI) GĦAL 5 mg**

1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 5 mg pilloli

axitinib

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Użu orali

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA’ BARRA U TIKKETTA GĦAL FLIXKUN TAL-HDPE GĦAL 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Axitinib Accord 5 mg pilloli miksijin b’rita

axitinib

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

Kull pillola miksija b’rita fiha 5 mg axitinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b’rita

60 pillola miksijin b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

Użu orali.

**6.**

**TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA**

**JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

Wara li l-flixkun jinfetaħ għall-ewwel darba: uża fi żmien 30 jum

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta’ temperatura speċjali għall-ħażna.

Żomm il-flikun magħluq sew sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1847/015

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Axitinib Accord 5 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

B. **FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Axitinib Accord 1 mg pilloli miksijin b’rita**

**Axitinib Accord 3 mg pilloli miksijin b’rita**

**Axitinib Accord 5 mg pilloli miksijin b’rita**

axitinib

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

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

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Axitinib Accord u għalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Axitinib Accord
3. Kif għandek tieħu Axitinib Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Axitinib Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. **X’inhu Axitinib Accord u għalxiex jintuża**

Axitinib Accord hija mediċina li fiha s-sustanza attiva axitinib. Axitinib inaqqas il-provvista tad-demm lejn it- tumur u jnaqqas il-veloċità tat-tkabbir tal-kanċer.

Axitinib Accord huwa indikat għat-trattament ta’ kanċer avvanzat tal-kliewi (karċinoma taċ-ċelloli renali avvanzata) fl-adulti, meta mediċina oħra (li tissejjaħ sunitinib jew ċitokina) ma tibqax twaqqaf il- marda milli tavvanza.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif taħdem din il-mediċina jew għalfejn din il-mediċina ġiet preskritta lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

1. **X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Axitinib Accord**

**Tiħux Axitinib Accord:**

Jekk inti allerġiku għal axitinib jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista’ tkun allerġiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

**Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Axitinib Accord:**

* **Jekk għandek pressjoni għolja tad-demm.**

Axitinib Accord jista’ jgħollilek il-pressjoni tad-demm tiegħek. Huwa importanti li tiċċekkja l-pressjoni tad-demm tiegħek qabel tieħu din il-mediċina, u regolarment meta tkun qed teħodha. Jekk għandek pressjoni għolja tad-demm (pressjoni għolja), tista’ tiġi ttrattat b’mediċini li jnaqqsu l-pressjoni tad-demm. It-tabib tiegħek għandu jiżgura li l-pressjoni tad-demm tiegħek tkun taħt kontroll qabel ma jinbeda t-trattament b’Axitinib Accord, u waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’din il-mediċina.

* **Jekk għandek problemi fil-glandola tat-tirojde.**

Axitinib Accord jista’ jikkawża problemi fil-glandola tat-tirojde. Għid lit-tabib tiegħek jekk tegħja aktar faċilment, ġeneralment tħoss aktar bard minn persuni oħrajn, jew jekk il-vuċi tiegħek titqawwa waqt li tieħu din il-mediċina. Il-funzjoni tat-tirojde tiegħek għandha tiġi ċċekkjata qabel ma tieħu Axitinib Accord u b’mod regolari meta tkun qed tieħdu. Jekk il-glandola tat-tirojde tiegħek mhijiex tipproduċi biżżejjed ormon tat-tirojde qabel, jew matul it-trattament b’din il-mediċina, għandek tiġi ttrattat b’sostituzzjoni tal-ormon tat-tirojde.

* **Jekk kellek problema riċenti b’emboli fil-vini u fl-arterji tiegħek (tipi ta’ vini tad-demm), inklużi puplesija, attakk tal-qalb, emboliżmu jew trombożi.**

Sejjaħ għall-għajnuna tal-emerġenza minnufih u ċempel lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal uġigħ jew pressjoni fis-sider; uġigħ f’dirgħajk, dahrek, għonqok jew fix-xedaq tiegħek; nuqqas ta’ nifs; torqodlok jew tħoss dgħufija fuq naħa waħda ta’ ġismek; diffikultajiet biex titkellem; uġigħ ta’ ras; bidliet fil-vista; jew sturdament matul it-trattament b’din il-mediċina.

* **Jekk tbati minn problemi ta’ fsada.**

Axitinib Accord jista’ jżidlek il-probabilità ta’ fsad. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi fsada, qed tisgħol id-demm jew għandek sputum bid-demm waqt il-kura b’din il-mediċina.

* **Jekk għandek jew kellek anewriżmu (tkabbir u dgħufija ta’ ħajt ta’ vina) jew tiċrita f’ħajt ta’ vina.**
* **Jekk matul it-trattament b’din il-mediċina jaqbdek uġigħ sever fl-istonku (fl-addome) jew uġigħ fl-istonku li ma jiqafx.**

Axitinib Accord jista’ jżid ir-riskju ta’ żvilupp ta’ toqba fl-istonku jew fl-intestini jew ta’ formazzjoni ta’ fistula (passaġġ anormali qisu tubu minn kavità tal-ġisem għal oħra jew il-ġilda).

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġigħ sever fl-addome matul it-trattament b’din il-mediċina.

* **Jekk ser tagħmel operazzjoni jew jekk għandek ferita li ma fiqitx.**

It-tabib tiegħek għandu jwaqqaf Axitinib Accord tal-inqas 24 siegħa qabel l-operazzjoni tiegħek billi dan jista’ jaffettwa l-fejqan tal-ferita. It-trattament tiegħek b’din il-mediċina għandu jkompli meta l- ferita tkun fieqet b’mod adegwat.

* **Jekk matul it-trattament b’din il-mediċina, ikollok sintomi bħal uġigħ ta’ ras, konfużjoni, aċċessjonijiet, jew bidliet fil-vista bi pressjoni għolja tad-demm jew mingħajrha.**

Sejjaħ għall-għajnuna ta’ emerġenza minnufih u ċempel lit-tabib tiegħek. Dan jista’ jkun effett sekondarju newroloġiku rari msejjaħ is-sindrome ta’ enċefalopatija posterjuri riversibbli.

* **Jekk għandek problemi fil-fwied.**

It-tabib tiegħek għandu jagħmillek testijiet tad-demm sabiex jiċċekka l-funzjoni tal-fwied tiegħek qabel u matul it-trattament b’Axitinib Accord.

* **Jekk matul it-trattament b’din il-mediċina jkollok sintomi bħal għeja eċċessiva, nefħa fl- addome, fir-riġlejn jew fl-għekiesi, qtugħ ta’ nifs, jew vini mqabbża ’l barra fl-għonq.**

Axitinib Accord jista’ jżid ir-riskju ta’ żvilupp ta’ avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal-qalb. It-tabib tiegħek għandu jissorveljak perjodikament għal sinjali jew sintomi ta’ avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal- qalb matul it-trattament b’axitinib.

**Użu fit-tfal u fl-adolexxenti**

Axitinib Accord mhuwiex rakkomandat għal persuni taħt it-18-il sena. Din il-mediċina ma ġietx studjata fit-tfal u l-adolexxenti.

**Mediċini oħra u Axitinib Accord**

Ċerti mediċini jistgħu jaffettwaw lil Axitinib Accord, jew jiġu affettwati minnu. Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar, jew tista’ tieħu xi mediċina oħra, inklużi mediċini oħra mingħajr riċetta, vitamini u mediċini tal-ħxejjex. Il-mediċini elenkati f’dan il-fuljett jistgħu ma jkunux l-uniċi li jistgħu jinteraġixxu ma’ Axitinib Accord.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta’ effetti sekondarji b’Axitinib Accord:

* ketoconazole jew itraconazole, użati għat-trattament ta’ infezzjonijiet fungali;
* clarithromycin, erythromycin jew telithromycin, antibijotiċi użati għat-trattament ta’ infezzjonijiet batterjali;
* atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir jew saquinavir, użati għat-trattament ta’ infezzjonijiet tal-HIV/AIDS;
* nefazodone, użat għat-trattament tad-depressjoni.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta’ Axitinib Accord:

* rifampicin, rifabutin jew rifapentin, użati għat-trattament tat-tuberkulożi (TB);
* dexamethasone, mediċina sterojde mogħtija bir-riċetta għal bosta kondizzjonijiet differenti, inkluż mard serju;
* phenytoin, carbamazepine jew phenobarbital, antiepilettiċi użati sabiex iwaqqfu l-aċċessjonijiet jew fits
* St. John’s worth (*Hypericum perforatum*), prodott magħmul mill-ħxejjex użat għat-trattament tad-dipressjoni.

**M’għandekx tieħu** dawn il-mediċini matul it-trattament tiegħek b’Axitinib Accord. Jekk qed tieħu xi waħda minnhom, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. It-tabib tiegħek jista’ jibdel id-doża ta’ dawn il-mediċini, jibdel id-doża ta’ Axitinib Accord, jew jagħtik mediċina differenti.

Axitinib Accord jista’ jżid l-effetti sekondarji assoċjati ma’ theophylline, użata għat-trattament tal-ażma jew mard ieħor tal-pulmun.

**Axitinib Accord ma’ ikel u xorb**

Tiħux din il-mediċina mal-grejprut jew mal-meraq tal-grejpfrut, peress li jistgħu jżidu l-probabilità ta’ effetti sekondarji.

**Tqala u treddigħ**

* Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
* Axitinib Accord jista’ jagħmel ħsara lil tarbija fil-ġuf jew lil tarbija li qed terda’.
* Tiħux din il-mediċina matul it-tqala. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma teħodha jekk inti tqila jew tista’ tinqabad tqila.
* Uża metodu ta’ kontraċezzjoni affidabbli waqt li tieħu Axitinib Accord u sa ġimgħa wara l-aħħar doża ta’ din il-mediċina, sabiex tevita t-tqala.
* Treddax matul it-trattament b’Axitinib Accord. Jekk qed tredda’, it-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek jekk twaqqafx it-treddigħ jew inkella t-trattament b’Axitinib Accord.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Jekk tħoss sturdament u/jew tħoss għeja matul it-trattament b’Axitinib Accord, oqgħod partikolarment attent meta ssuq jew tħaddem magni.

**Axitinib Accord fih il-lactose**

Jekk it-tabib qallek li ma tittollerax ċerti tipi ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il- mediċina.

**Axitinib Accord fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola miksija b’rita, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

1. **Kif għandek tieħu Axitinib Accord**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermer tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta’ 5 mg darbtejn kuljum. Imbagħad, it-tabib tiegħek jista’ jżid jew inaqqas id-doża tiegħek skont kif tittollera t-trattament b’Axitinib Accord. Huma disponibbli prodotti oħra għad-doża miżjuda ta’ 7 mg.

Ibla’ l-pilloli sħaħ mal-ilma, mal-ikel jew fuq stonku vojt. Ħu d-dożi ta’ Axitinib Accord bejn wieħed u ieħor 12-il siegħa ’l bogħod minn xulxin.

**Jekk tieħu Axitinib Accord aktar milli suppost**

Jekk bi żball tieħu aktar pilloli jew doża ogħla milli suppost, ikkuntattja lil tabib għal parir minnufih. Jekk ikun possibbli, uri lit-tabib il-pakkett, jew dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn attenzjoni medika.

**Jekk tinsa tieħu Axitinib Accord**

Ħu d-doża li jmiss fil-ħin regolari tiegħek. M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għall-pillola li tkun insejt tieħu.

**Jekk tirremetti filwaqt li qed tieħu Axitinib Accord**

Jekk tirremetti, m'għandhix tittieħed doża oħra. Id-doża preskritta li jmiss għandha tittieħed fil-ħin tas- soltu.

**Jekk tieqaf tieħu Axitinib Accord**

Jekk ma tistax tieħu din il-mediċina kif qallek it-tabib jew tħoss li m’għandekx bżonnha aktar, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

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

1. **Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Ċerti effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Trid tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnuih jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin (ara wkoll sezzjoni 2 “X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Axitinib Accord”):**

* **Avvenimenti ta’ insuffiċjenza tal-qalb.** Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok għeja eċċessiva, nefħa fl-addome, fir-riġlejn jew fl-għekiesi, qtugħ ta’ nifs, jew vini mqabbża ’l barra fl-għonq.
* **Emboli fil-vini u l-arterji tiegħek (tipi ta’ vini tad-demm), inklużi puplesija, attakk tal- qalb, emboliżmu jew trombożi**. Sejjaħ għall-għajnuna ta’ emerġenza minnufih u ċempel lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal uġigħ jew pressjoni f’sidrek; uġigħ f’dirgħajk, dahrek, għonqok jew fix-xedaq tiegħek; nuqqas ta’ nifs; torqodlok jew tħoss dgħufija f’naħa waħda ta’ ġismek; diffikultajiet biex titkellem; uġigħ ta’ ras; bidliet fil-vista; jew sturdament.
* **Fsada.** Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi jew problema serja ta’ fsada waqt il-kura b’Axitinib Accord: ippurgar iswed b’konsistenza li tweħħel, sogħla bid-demm jew sputum bid-demm, jew bidla fis-stat mentali tiegħek..
* **Toqba fl-istonku jew fl-intestini jew formazzjoni ta’ fistula (passaġġ anormali qisu tubu minn kavità tal-ġisem għal oħra jew il-ġilda)**. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġigħ sever fl-addome.
* **Żieda severa fil-pressjoni tad-demm (kriżi ipertensiva)**. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek pressjoni għolja ħafna tad-demm, uġigħ ta’ ras sever, jew uġigħ sever f’sidrek.
* **Nefħa riversibbli tal-moħħ (sindrome ta’ enċefalopatija posterjuri riversibbli).** Sejjaħ għall-għajnuna ta’ emerġenza minnufih u ċempel lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal uġigħ ta’ ras, konfużjoni, aċċessjonijiet, jew bidliet fil-vista bi pressjoni għolja tad-demm jew mingħajrha.

Effetti sekondarji oħra b’Axitinib Accord jistgħu jinkludu:

**Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni**

* Pressjoni għolja tad-demm, jew żidiet fil-pressjoni tad-demm
* Dijarea, tħossok jew tkun marid (nawsja jew rimettar), uġigħ fl-istonku, indiġestjoni, uġigħ fil- ħalq, l-ilsien jew fil-griżmejn, stitikezza
* Qtugħ ta’ nifs, sogħla, ħanqa
* Nuqqas ta’ enerġija, sensazzjoni ta’ dgħufija jew għeja
* Glandola tat-tirojde mhux attiva bħas-soltu (dan jista’ jidher fit-testijiet tad-demm tiegħek)
* Ħmura u nefħa tal-pali tal-idejn jew tal-qiegħ tas-saqajn (sindrome ta’ id-sieq), raxx fuq il- ġilda, nixfa tal-ġilda
* Uġigħ fil-ġogi, uġigħ fl-idejn u fis-saqajn
* Telf tal-aptit
* Proteina fl-awrina (dan jista’ jidher fit-testijiet tal-awrina tiegħek)
* Telf tal-piż
* Uġigħ ta’ ras, disturb tat-togħma jew telf tat-togħma

**Komuni jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni**

* Deidratazzjoni (telf ta’ fluwidi tal-ġisem)
* Insuffiċjenza tal-kliewi
* Gass, murliti, fsad mill-ħanek, fsad mir-rektum, sensazzjoni ta’ ħruq jew tingiż fil-ħalq
* Glandola tat-tirojde iperattiva (dan jista’ jidher fit-testijiet tad-demm tiegħek)
* Uġigħ fil-griżmejn jew irritazzjoni fl-imnieħer jew fil-griżmejn
* Uġigħ fil-muskoli
* Fsada mill-imnieħer
* Ħakk tal-ġilda, ħmura tal-ġilda, telf ta’ xagħar
* Żanżin/ħsejjes fil-widnejn (tinnitus)
* Tnaqqis fin-numru ta’ ċelloli ħomor tad-demm (dan jista’ jidher fit-testijiet tad-demm tiegħek)
* Tnaqqis fin-numru ta’ plejtlits tad-demm (ċelloli li jgħinu d-demm jagħqad) (dan jista’ jidher fit-testijiet tad-demm tiegħek)
* Preżenza ta’ ċelloli ħomor tad-demm fl-urina (dan jista’ jidher fit-testijiet tal-awrina tiegħek)
* Bidliet fil-livelli ta’ sustanzi kimiċi/enzimi differenti fid-demm (dawn jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm tiegħek)
* Żieda fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demm (dan jista’ jidher fit-testijiet tad-demm tiegħek)
* Nefħa fl-addome, fir-riġlejn jew fl-għekiesi, vini mqabbża ’l barra fl-għonq, għeja eċċessiva, qtugħ ta’ nifs (sinjali ta’ insuffiċjenza tal-qalb)
* Fistula (passaġġ anormali qisu tubu minn kavità tal-ġisem għal oħra jew il-ġilda)
* Sturdament
* Infjammazzjoni tal-marrara

**Mhux komuni jisgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna**

* Tnaqqis fin-numru ta’ ċelloli bojod tad-demm (dan jista’ jidher fit-testijiet tad-demm tiegħek)

**Mhux magħrufa**

* Tkabbir u dgħufija ta’ ħajt ta’ vina jew tiċrita f’ħajt ta’ vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal- arterji).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l- effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il- mediċina.

1. **Kif taħżen Axitinib Accord**

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja tal-fojl jew fuq il-flixkun wara “JIS”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta’ temperatura speċjali għall-ħażna.

Folja tal-OPA/Aluminju/PVC/Aluminju:

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

Flixkun tal-HDPE:

Żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tilqa’ mill-umdità.

Tuża l-ebda pakkett li jkun difettuż jew li juri sinjali ta’ tbagħbis.

Pakkett tal-flixkun:

Wara li l-flikxun jinfetaħ għall-ewwel darba:

1 mg: uża fi żmien 45 jum.

3 mg u 5 mg: uża fi żmien 30 jum.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

1. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Axitinib Accord**

* Is-sustanza attiva hi axitinib. Il-pilloli miksija b’rita Axitinib Accord jiġu f’qawwiet differenti.

Axitinib Accord 1 mg: kull pillola fiha 1 mg axitinib

Axitinib Accord 3 mg: kull pillola fiha 3 mg axitinib

Axitinib Accord 5 mg: kull pillola fiha 5 mg axitinib

* Is-sustanzi l-oħra huma lactose, Cellulose, Microcrystalline (E460), silica colloidal anhydrous, hydroxypropylcellulose (300–600 mPa\*s), croscarmellose sodium (E 468), talc, magnesium stearate (E 470b), hypromellose 2910 (15 mPas), (E464), lactose monohydrate, titanium dioxide (E171), triacetin, u iron oxide red (E172) (ara sezzjoni 2 Axitinib Accord fih il-lactose).

**Kif jidher Axitinib Accord u l-kontenut tal-pakkett**

Axitinib Accord 1 mg pilloli miksijin b’rita huma pilloli miksijin b’rita bikonvessi f’għamla ta’ kapsula modifikati, ta’ lewn aħmar, u fuqhom hemm imnaqqax “S14” fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa bejn wieħed u ieħor 9.1 ± 0.2 mm X 4.6 ± 0.2 mm Axitinib Accord 1 mg jiġi fi fliexken ta’ 180 pillola u pakketti b’folji ta’ 14- il pillola. Kull pakkett b’folji fih 28 pillola jew 56 pillola jew folji b’doża waħda perforati ta’ 28 x 1 jew 56 x 1 pilloli.

Axitinib Accord 3 mg pilloli miksijin b’rita huma pilloli miksijin b’rita bikonvessi, tondi, ta’ lewn aħmar, ħomor, u fuqhom hemm imnaqqax “S95” fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa bejn wieħed u ieħor 5.3 ± 0.3 X 2.6 mm ± 0.3 mm. Axitinib Accord 3 mg jiġi fi fliexken ta’ 60 pillola u pakketti b’folji ta’ 14- il pillola. Kull pakkett b’folji fih 28 pillola jew 56 pillola jew folji b’doża waħda perforati ta’ 28 x 1 jew 56 x 1 pilloli..

Axitinib Accord 5 mg pilloli miksijin b’rita huma pilloli miksijin b’rita bikonvessi, ta’ forma trijangolari, ta’ lewn aħmar, u fuqhom hemm imnaqqax “S15” fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa bejn wieħed u ieħor 6.4 ± 0.3 mm X 6.3 ± 0.3 mm. Axitinib Accord 5 mg jiġi fi fliexken ta’ 60 pillola u pakketti b’folji ta’ 14-il pillola. Kull pakkett b’folji fih 28 pillola jew 56 pillola jew folji b’doża waħda perforati ta’ 28 x 1 jew 56 x 1 pilloli..

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**Manifattur**

APIS Labor GmbH

Resslstraβe 9

9065 Ebenthal in Kärnten,

L-Awstrija

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o

ul Lutomierska 50,95-200

Pabianice, il-Polonja

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, il-Greċja

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

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Α.Ε.

Τηλ: +30 210 74 88 821

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’{XX/SSSS}**

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