ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin
Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 4 mg ta' lenvatinib (bħala mesilate).

Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 10 mg ta' lenvatinib (bħala mesilate).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin

Korp safrani-aħmar u għatu safrani-aħmar, b'tul ta' madwar 14.3 mm, immarkat b'linka sewda b'"Є" fuq l-għatu, u "LENV 4 mg" fuq il-korp.

Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin

Korp isfar u għatu safrani-aħmar, b'tul ta' madwar 14.3 mm, immarkat b'linka sewda b'"Є" fuq l-għatu, u "LENV 10 mg" fuq il-korp.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kisplyx huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'karċinoma avvanzata taċ-ċelluli tal-kliewi (RCC, renal cell carcinoma):

- flimkien ma' pembrolizumab, bħala t-trattament tal-ewwel għażla (ara sezzjoni 5.1).
- flimkien ma' everolimus, wara terapija waħda fil-passat immirata b'fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari (VEGF, vascular endothelial growth factor) (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn professjonist fil-qasam mediku b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Kisplyx flimkien ma' pembrolizumab bħala t-trattament tal-ewwel għażla

Id-doża rakkomandata ta' lenvatinib hija ta' 20 mg (żewġ kapsuli ta' 10 mg) mill-ħalq darba kuljum flimkien ma' pembrolizumab jew 200 mg kull 3 ġimgħat jew 400 mg kull 6 ġimgħat mogħtija bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta. Id-doża ta' kuljum ta' lenvatinib għandha tiġi mmodifikata kif meħtieġ skont il-pjan ta' mmaniġġjar tad-doża/tossiċità. It-trattament b'lenvatinib

għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli. Pembrolizumab għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda, sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli jew għat-tul massimu tat-terapija kif speċifikat għal pembrolizumab.

Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) għal pembrolizumab għal informazzjoni sħiħa dwar id-dożaġġ ta' pembrolizumab.

Kisplyx flimkien ma' everolimus bħala t-trattament tat-tieni għażla

Id-doża rakkomandata ta' kuljum ta' lenvatinib hija ta' 18 mg (kapsula waħda ta' 10 mg u żewġ kapsuli ta' 4 mg) meħuda mill-ħalq darba kuljum flimkien ma' 5 mg ta' everolimus darba kuljum. Id-doża ta' kuljum ta' lenvatinib u, jekk meħtieġ, ta' everolimus, għandha tiġi mmodifikata kif meħtieġ skont il-pjan ta' mmaniġġjar tad-doża/tossiċità.

Ara l-SmPC għal everolimus għal informazzjoni sħiħa dwar id-dożaġġ ta' everolimus.

Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' lenvatinib, u ma tkunx tista' tittieħed fi żmien 12-il siegħa, allura dik id-doża għandha tinqabeż u d-doża li jmiss għandha tittieħed fil-ħin tas-soltu tal-għoti.

It-trattament għandha titkompla sakemm ikun hemm benefiċċju kliniku jew sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli.

Aġġustament fid-doża u twaqqif għal lenvatinib

L-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi jista' jkun jeħtieġ l-interruzzjoni tad-doża, l-aġġustament, jew it-twaqqif tat-terapija b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi minn ħfief sa moderati (eż., Grad 1 jew 2) ġeneralment ma jkunux jeħtieġu l-interruzzjoni ta' lenvatinib, ħlief jekk ikunu intollerabbli għall-pazjent minkejja li jkun qed jingħata trattament ottimali. Reazzjonijiet avversi severi (eż., Grad 3) jew intollerabbli jeħtieġu l-interruzzjoni ta' lenvatinib sakemm ikun hemm titjib tar-reazzjoni sa Grad 0 sa -1 jew linja bażi.

Għandu jinbeda ġestjoni medika ottimalil-aħjar immaniġġjar mediku (i.e., trattament jew terapija) għal dardir, rimettar, u dijarea qabel kwalunkwe interruzzjoni tat-terapija b'lenvatinib jew tnaqqis fid-doża; it-tossiċità gastrointestinali għandha tiġi ttrattata b'mod attiv sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' żvilupp ta' indeboliment tal-kliewi jew insuffiċjenza tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Għal tossiċitajiet li hu maħsub li huma relatati ma' lenvatinib (ara Tabella 2), malli reazzjoni avversa tfieq/tmur għall-aħjar sa Grad 0 sa -1 jew linja bażi, it-trattament għandu jerġa' jinbeda b'doża mnaqqsa ta' lenvatinib kif issuġġerit f'Tabella 1.

Tabella 1 Modifikazzjonijiet tad-doża mid-doża rakkomandata ta' lenvatinib ta' kuljum[a]

	Doża ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab	Doża ta' lenvatinib flimkien ma' evrolimus
Doża rakkomandata ta' kuljum	20 mg mill-ħalq darba kuljum (żewġ kapsuli ta' 10 mg)	18 mg mill-ħalq darba kuljum (kapsula waħda ta' 10 mg + żewġ kapsuli ta' 4 mg)
L-ewwel tnaqqis fid-doża	14 mg mill-ħalq darba kuljum (kapsula waħda ta' 10 mg + kapsula waħda ta' 4 mg)	14 mg mill-ħalq darba kuljum (kapsula waħda ta' 10 mg + kapsula waħda ta' 4 mg)
It-tieni tnaqqis fid-doża	10 mg mill-ħalq darba kuljum (kapsula waħda ta' 10 mg)	10 mg mill-ħalq darba kuljum (kapsula waħda ta' 10 mg)
It-tielet tnaqqis fid-doża	8 mg mill-ħalq darba kuljum (żewġ kapsuli ta' 4 mg)	8 mg mill-ħalq darba kuljum (żewġ kapsuli ta' 4 mg)
[a] *Data* limitata hi disponibbli għal dożi taħt 8 mg		

Meta jintuża flimkien ma' pembrolizumab, waħda mill-mediċini jew it-tnejn li huma għandhom jiġu interrotti kif xieraq. Id-doża ta' Llenvatinib għandha titnaqqas, jew għandu jitwaqqaf kif xieraq.

Waqqaf pembrolizumab skont l-istruzzjonijiet fl-SmPC għal pembrolizumab. Mhu rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża għal pembrolizumab.

Għal tossiċitajiet li hu maħsub li huma relatati ma' everolimus, it-trattament għandha tiġi interrotta, u titnaqqas għal dożaġġ ta' darba kull jumejn, jew titwaqqaf (ara l-SmPC għal everolimus għal rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustamenti fid-doża rigward reazzjonijiet avversi speċifiċi).

Għal tossiċitajiet li hu maħsub li huma relatati kemm ma' lenvatinib kif ukoll ma' everolimus, lenvatinib għandu jitnaqqas (ara Tabella 1) qabel ma jitnaqqas everolimus.

Kull trattament għandu jitwaqqaf f'każ ta' reazzjonijiet ta' theddida għall-ħajja (eż., Grad 4) bl-eċċezzjoni ta' anormalitajiet tal-laboratorju li jiġu ġġudikati li mhumiex ta' theddida għall-ħajja, f'liema każ għandhom jiġu mmaniġġjati bħala reazzjonijiet severi (eż., Grad 3).

Il-gradi huma bbażati fuq in-National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi li jeħtieġu tibdil fid-doża ta' lenvatinib

Reazzjoni avversa	**Severità**	**Azzjoni**	**Naqqas id-doża u kompli lenvatinib**
Pressjoni għolja	Grad 3 (minkejja terapija ottimali kontra l-pressjoni għolja)	Interrompi	Tfieq sa Grad 0, 1 jew 2. Ara l-gwida dettaljata f'Tabella 3 f'sezzjoni 4.4.
	Grad 4	Waqqaf	Tkomplix
Proteinurija	≥ 2 g/24 siegħa	Interrompi	Ifieq għal inqas minn 2 g/24 siegħa.
Sindrome nefrotiku	-------	Waqqaf	Tkomplix
Indeboliment jew insuffiċjenza tal-kliewi	Grad 3	Interrompi	Ifieq sa Grad 0-1 jew linja bażi.
	Grad 4*	Waqqaf	Tkomplix
Disfunzjoni kardijaka	Grad 3	Interrompi	Ifieq sa Grad 0-1 jew linja bażi.
	Grad 4	Waqqaf	Tkomplix
PRES/RPLS	Kwalunkwe grad	Interrompi	Ikkunsidra li terġa' tibda b'doża mnaqqsa jekk ifieq sa Grad 0-1.
Epatotossiċità	Grad 3	Interrompi	Ifieq sa Grad 0-1 jew linja bażi.
	Grad 4*	Waqqaf	Tkomplix
Tromboemboliżmi arterjali	Kwalunkwe grad	Waqqaf	Tkomplix
Emorraġija	Grad 3	Interrompi	Ifieq sa Grad 0-1.
	Grad 4	Waqqaf	Tkomplix
Perforazzjoni GI jew fistula	Grad 3	Interrompi	Ifieq sa Grad 0-1 jew linja bażi.
	Grad 4	Waqqaf	Tkomplix
Fistula mhux GI	Grad 4	Waqqaf	Tkomplix
Titwil tal-intervall tal-QT	>500 ms	Interrompi	Jirrisolvi għal <480 ms jew għal-linja bażi
Dijarea	Grad 3	Interrompi	Ifieq sa Grad 0-1 jew linja bażi.
	Grad 4 (minkejja mmaniġġjar mediku)	Waqqaf	Tkomplix

*Anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 4 li jkunu ġġudikati li mhumiex ta' theddida għall-ħajja, jistgħu jiġu mmaniġġjati bħala reazzjonijiet severi (eż., Grad 3)

Popolazzjonijiet speċjali

Għal informazzjoni dwar l-esperjenza klinika bit-trattament ikkombinat ta’ lenvatinib u pembrolizumab, ara sezzjoni 4.8.

Għal pazjenti b’età ta’ ≥ 65 sena, bi pressjoni għolja fil-linja bażi jew dawk b’indeboliment tal-kliewi jidhru li għandhom tollerabilità mnaqqsa għal lenvatinib (ara sezzjoni 4.8).

M’hemm l-ebda *data* disponibbli għall-kombinazzjoni ta’ lenvatinib u everolimus għall-biċċa l-kbira tal-popolazzjonijiet speċjali. L-informazzjoni li ġejja nkisbet minn esperjenza klinika ta’ mediċina lenvatinib waħidha f’pazjenti b’kanċer tat-tirojde differenzjat (DTC, differentiated thyroid cancer; ara l-SmPC għal Lenvima).

Il-pazjenti kollha minbarra dawk b’indeboliment sever tal-fwied jew tal-kliewi) (ara hawn taħt) għandhom jibdew it-trattament bid-doża rakkomandata ta’ 20 mg ta’ lenvatinib kuljum ma’ pembrolizumab jew 18 mg ta’ lenvatinib ma’ 5 mg ta’ everolimus meħuda darba kuljum kif indikat, u wara dan, id-doża għandha tiġi aġġustata b’mod addizzjonali fuq il-bażi tat-tollerabilità individwali.

Pazjenti bi pressjoni għolja

Il-pressjoni tad-demm għandha tiġi kkontrollata tajjeb qabel it-trattament b’lenvatinib, u għandha tiġi mmonitorjata regolarment matul it-trattament (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Pazjenti b’indeboliment tal-fwied

Hemm *data* limitata għall-kombinazzjoni ta’ lenvatinib ma’ pembrolizumab f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied. L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu tal-kombinazzjoni mhux meħtieġ abbażi tal-funzjoni tal-fwied f’pazjenti b’indeboliment ħafif (Child-Pugh A) jew moderat (Child-Pugh B) tal-fwied. F’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C), id-doża rakkomandata tal-bidu ta’ lenvatinib hija ta’ 10 mg meħuda darba kuljum. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC għal pembrolizumab għad-dożaġġ f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied. Aġġustamenti addizzjonali tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa fuq il-bażi tat-tollerabilità individwali. Il-kombinazzjoni għandha tintuża f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied biss jekk il-benefiċċju antiċipat jiżboq ir-riskju (ara sezzjoni 4.8).

M’hemm l-ebda *data* disponibbli għall-kombinazzjoni ta’ lenvatinib ma’ everolimus f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied. L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu tal-kombinazzjoni mhu meħtieġ abbażi tal-funzjoni tal-fwied f’pazjenti b’indeboliment ħafif (Child-Pugh A) jew moderat (Child-Pugh B) tal-fwied. F’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C), id-doża rakkomandata tal-bidu ta’ lenvatinib hija ta’ 10 mg meħuda darba kuljum flimkien mad-doża ta’ everolimus rakkomandata għal pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied fl-SmPC għal everolimus. Aġġustamenti addizzjonali tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa fuq il-bażi tat-tollerabilità individwali. Il-kombinazzjoni għandha tintuża f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied biss jekk il-benefiċċju antiċipat jiżboq ir-riskju (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b’indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ abbażi tal-funzjoni tal-kliewi f’pazjenti b’indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. F’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi, id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta’ 10 mg ta’ lenvatinib meħuda darba kuljum. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC għal pembrolizumab jew everolimus għad-dożaġġ f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. Aġġustamenti addizzjonali tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa fuq il-bażi tat-tollerabilità individwali. Pazjenti b’mard tal-kliewi li jkun fl-aħħar stadju ma ġewx studjati, u għalhekk l-użu ta’ lenvatinib f’dawn il-pazjenti mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ ibbażat fuq l-età. *Data* limitata hi disponibbli dwar l-użu f'pazjenti li jkollhom ≥75 sena (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenvatinib fit-tfal li għandhom bejn sentejn u 18-il sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.
Lenvatinib m'għandux jintuża fi tfal iżgħar minn sentejn minħabba tħassib dwar is-sigurtà identifikati fl-istudji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3).

Oriġini etnika

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ ibbażat fuq ir-razza (ara sezzjoni 5.2). *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 4.8.

Piż tal-ġisem taħt 60 kg

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem. *Data* limitata hi disponibbli dwar it-trattament b'lenvatinib flimkien ma' everolimus f'pazjenti b'piż tal-ġisem inqas minn 60 kg b'RCC (ara sezzjoni 4.8).

Stat ta' prestazzjoni

Pazjenti bi stat ta' prestazzjoni ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ta' 2 jew ogħla, ġew esklużi mill-Istudju dwar RCC 205 (ara sezzjoni 5.1). Pazjenti b'KPS (Karnofsky Performance Status – Stat ta' Prestazzjoni ta' Karnofsky) < 70 ġew esklużi minn Studju 307 (CLEAR). Il-benefiċċju-riskju f'dawn il-pazjenti ma ġiex evalwat.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Lenvatinib hu għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jittieħdu bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojt (ara sezzjoni 5.2). Persuni li jieħdu ħsieb il-pazjent m'għandhomx jiftħu l-kapsula, sabiex jevitaw esponiment ripetut għall-kontenut tal-kapsula.

Il-kapsuli ta' lenvatinib jistgħu jinbelgħu sħaħ mal-ilma jew jingħataw bħala suspensjoni ppreparata billi jinħallu l-kapsula/i sħaħ fl-ilma, fil-meraq tat-tuffieħ, jew fil-ħalib. Is-suspensjoni tista' tingħata mill-ħalq jew permezz ta' tubu tal-ikel. Jekk tingħata permezz ta' tubu tal-ikel, is-suspensjoni għandha tiġi ppreparata bl-ilma (ara sezzjoni 6.6 għall-preparazzjoni u l-għoti tas-suspensjoni).

Jekk ma tintużax fil-ħin tal-preparazzjoni, is-suspensjoni ta' lenvatinib tista' tinħażen f'kontenitur mgħotti u trid tiġi mkessħa f'temperatura ta' bejn 2 ºC u 8 ºC għal massimu ta' 24 siegħa. Wara li titneħħa mill-friġġ is-suspensjoni għandha titħawwad għal madwar 30 sekonda qabel l-użu. Jekk ma tingħatax fi żmien 24 siegħa, is-suspensjoni għandha tintrema.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
Treddigħ (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni għolja

Pressjoni għolja ġiet irrappurtata f'pazjenti ttratti b'lenvatinib; normalment din isseħħ kmieni fil-kors tat-trattament (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demm (BP) għandha tiġi kkontrollata tajjeb qabel it-trattament b'lenvatinib u, jekk il-pazjenti jkunu magħrufa li għandhom pressjoni għolja, għandhom ikunu fuq doża stabbli ta' terapija kontra l-pressjoni għolja għal mill-inqas ġimgħa qabel it-trattament b'lenvatinib. Ġew irrappurtati kumplikazzjonijiet serji ta' pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb, inkluż id-dissezzjoni tal-aorta. Is-sejba bikrija u l-immaniġġjar effettiv tal-pressjoni għolja huma importanti biex timminimizza l-ħtieġa għal interruzzjonijiet u tnaqqis tad-doża ta' lenvatinib. Sustanzi kontra l-pressjoni għolja għandhom jinbdew hekk kif BP għolja tiġi kkonfermata. Il-BP għandha tiġi mmonitorjata wara ġimgħa ta' trattament b'lenvatinib, u mbagħad kull ġimagħtejn għall-ewwel xahrejn, u kull xahar wara dan. L-għażla ta' trattament kontra l-pressjoni għolja għandha tiġi individwalizzata skont iċ-ċirkustanzi kliniċi tal-pazjent u ssegwi l-prattika medika standard. Għal pazjenti li kienu normotensivi fil-passat, monoterapija b'waħda mill-klassijiet ta' prodott mediċinali kontra l-pressjoni għolja għandha tinbeda meta tiġi osservata BP għolja. Għal dawk il-pazjenti li jkunu diġà fuq mediċina kontra l-pressjoni għolja, id-doża tas-sustanza kurrenti tista' tiżdied, jekk ikun xieraq, jew sustanza waħda jew aktar ta' klassi differenti ta' mediċina kontra l-pressjoni għandha tiżdied. Meta jkun meħtieġ, immaniġġja l-pressjoni għolja kif rakkomandat f'Tabella 3.

Tabella 3 Immaniġġjar rakkomandat ta' pressjoni għolja

Livell ta' pressjoni tad-demm (BP)	Azzjoni rakkomandata
BP sistolika ta' ≥140 mmHg sa <160 mmHg jew BP dijastolika ta' ≥90 mmHg sa <100 mmHg	Kompli lenvatinib u ibda t-terapija kontra l-pressjoni għolja, jekk il-pazjent ma jkunx diġà qed jirċeviha JEW Kompli lenvatinib u żid id-doża tat-terapija kurrenti kontra l-pressjoni għolja jew ibda terapija addizzjonali kontra l-pressjoni għolja.
BP sistolika ta' ≥160 mmHg jew BP dijastolika ta' ≥100 mmHg minkejja l-aħjar terapija kontra l-pressjoni għolja	1. Waqqaf lenvatinib 2. Meta BP sistolika tkun ta' ≤150 mmHg, BP dijastolika ta' ≤95 mmHg, u l-pazjent kien fuq doża stabbli ta' terapija kontra l-pressjoni għolja għal mill-inqas 48 siegħa, kompli lenvatinib f'doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).
Konsegwenzi ta' theddida għall-ħajja (pressjoni għolja malinna, defiċit newroloġiku, jew kriżi ta' pressjoni għolja)	Intervent urġenti hu indikat. Waqqaf lenvatinib u ibda mmaniġġjar mediku adattat.

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 jingħata lenvatinib, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv ħafna waqt li jkunu qed jieħdu lenvatinib u għal xahar wara li twaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.6). Bħalissa mhux magħruf jekk lenvatinib iżidx ir-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi meta kkombinat ma' kontraċettivi orali.

Proteinurija

Proteinurija ġiet irrappurtata f'pazjenti ttratti b'lenvatinib; normalment din isseħħ kmieni fil-kors tat-trattament (ara sezzjoni 4.8). Il-proteina fl-awrina għandha tiġi mmonitorjata regolarment. Jekk id-dipstick ta' proteinurija fl-awrina jindika livell ta' ≥2+, interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2). Każijiet ta' sindrome nefrotiku ġew irrappurtati f'pazjenti li jużaw lenvatinib. Lenvatinib għandu jitwaqqaf fil-każ ta' sindrome nefrotiku.

Insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi

Avvenimenti ta' indeboliment tal-kliewi u insuffiċjenza tal-kliewi ġew irrappurtati f'pazjenti ttratti b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-fattur ta' riskju primarju identifikat kienet deidratazzjoni u/jew ipovolemija minħabba tossiċità gastrointestinali. Tossiċità gastrointestinali għandha tiġi mmaniġġjata b'mod attiv sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' żvilupp ta' indeboliment jew insuffiċjenza tal-kliewi. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu mediċini li jaġixxu fuq is-sistema renin-angiotensin aldosterone minħabba riskju potenzjalment ogħla għal insuffiċjenza akuta tal-kliewi bit-trattament kombinata. Interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Jekk il-pazjenti jkollhom indeboliment sever tal-kliewi, id-doża inizjali ta' lenvatinib għandha tiġi aġġustata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Disfunzjoni kardijaka

Insuffiċjenza kardijaka (<1%) u tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra ventrikulari tax-xellug, ġew irrappurtati f'pazjenti ttratti b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi jew sinjali kliniċi ta' dikumpensazzjoni kardijaka, għax interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome)/Sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS - Reversible Posterior Leucoencephalopathy Syndrome)

PRES, magħrufa wkoll bħala RPLS, ġiet irrappurtata f'pazjenti ttratti b'lenvatinib (<1%; ara sezzjoni 4.8). PRES hu disturb newroloġiku li jista' jidher bħala wġigħ ta' ras, aċċessjoni, letarġija, konfużjoni, funzjoni mentali mibdula, għama, u disturbi oħrajn fil-vista jew disturbi newroloġiċi. Pressjoni għolja ħafifa sa severa tista' tkun preżenti. Immaġni tar-reżonanza manjetika (magnetic resonance imaging) hi meħtieġa biex tikkonferma d-dijanjosi ta' PRES. Miżuri adattati għandhom jittieħdu biex jikkontrollaw il-pressjoni tad-demm (ara sezzjoni 4.4, Pressjoni għolja). F'pazjenti b'sinjali jew sintomi ta' PRES, interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Epatotossiċità

Reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied, l-aktar irrappurtati b'mod komuni f'pazjenti ttratti b'lenvatinib, kienu jinkludu żidiet f'alanine aminotransferase, żidiet f'aspartate aminotransferase, u żidiet fil-bilirubina fid-demm. Insuffiċjenza tal-fwied u epatite akuta (<1%; ara sezzjoni 4.8) ġew irrappurtati f'pazjenti ttratti b'lenvatinib. Każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied ġeneralment ġew irrappurtati f'pazjenti b'metastasi progressivi tal-fwied. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati qabel jinbeda t-trattament, imbagħad kull ġimagħtejn għall-ewwel xahrejn u kull xahar wara dan matul it-trattament. F'każ ta' epatotossiċità, interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Jekk il-pazjenti jkollhom indeboliment sever tal-fwied, id-doża inizjali ta' lenvatinib għandha tiġi aġġustata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Tromboemboliżmi arterjali

Tromboemboliżmi arterjali (inċident ċerebrovaskulari, attakk iskemiku temporanju, u infart mijokardijaku) ġew irrappurtati f'pazjenti ttratti b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.8). Lenvatinib ma ġiex studjat f'pazjenti li kellhom tromboemboliżmu arterjali fis-6 xhur ta' qabel, u għalhekk għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bħal dawn. Għandha tittieħed deċiżjoni dwar it-trattament bbażat fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju tal-pazjent individwali. Lenvatinib għandu jitwaqqaf wara avveniment trombotiku arterjali.

Emorraġija

Ħruġ ta' demm serju relatat mat-tumur, li jinkludi avvenimenti emorraġiċi fatali, seħħ fil-provi kliniċi u ġie rrappurtat fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, emorraġiji serji u fatali tal-arterja karotide ġew osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b'karċinoma anaplastika tat-tirojde (ATC, anaplastic thyroid carcinoma) milli f'DTC jew tipi oħrajn ta' tumuri. Il-grad ta' invażjoni/infiltrazzjoni tat-tumur ta' vini/arterji maġġuri (eż. arterja karotide) għandu jiġi kkunsidrat minħabba r-riskju potenzjali ta' emorraġija severa assoċjata mat-tnaqqis fid-daqs tat-tumur/nekrożi wara t-terapija b'lenvatinib. Xi każijiet ta' ħruġ ta' demm seħħew b'mod sekondarju ma' tumur li kien qed jiċkien u formazzjoni fistula, eż. fistuli trakeoesofagali. Każijiet ta' emorraġija intrakranjali fatali ġew irrappurtati f'xi pazjenti bi jew mingħajr metastasijiet fil-moħħ. Ħruġ ta' demm f'siti oħrajn, ħlief fil-moħħ (eż. fit-trakea, ħruġ ta' demm intra-addominali, u fil-pulmun) ġie rrappurtat ukoll.

F'każ ta' ħruġ ta' demm, interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża, jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2, Tabella 2).

Perforazzjoni gastrointestinali u l-formazzjoni ta' fistula

Perforazzjoni gastrointestinali jew fistuli ġew irrappurtati f'pazjenti ttratti b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.8). Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, perforazzjoni gastrointestinali u fistuli seħħew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħal operazzjoni jew radjuterapija fil-passat. F'każ ta' perforazzjoni gastrointestinali u fistula, interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Fistula mhux gastrointestinali

Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw fistuli meta jiġu ttratti b'lenvatinib. Każijiet ta' formazzjoni jew tkabbir ta' fistula li jinvolvu żoni oħrajn tal-ġisem, ħlief l-istonku jew l-imsaren, ġew osservati fil-provi kliniċi u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (eż. fistula trakeali, fistula trakeoesofagali, fistula esofagali, fistula tal-passaġġ ġenitali tal-mara, u fistula tal-ġilda). Barra minn hekk, pnewmotoraċi ġiet irrappurtata b'evidenza ċara u mingħajrha ta' fistula bronkoplewrali. Xi rapporti ta' fistula u pnewmotoraċi seħħew f'assoċjazzjoni ma' rigressjoni jew nekrożi ta' tumur. Operazzjoni u radjuterapija fil-passat jistgħu jkunu fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu. Il-metastasi tal-pulmun ukoll tista' żżid ir-riskju ta' pnewmotoraċi. Lenvatinib m'għandux jinbeda f'pazjenti b'fistula, biex jiġi evitat id-deterjorament, u lenvatinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'involviment esofagali jew tal-passaġġ trakeobronkjali u kwalunkwe fistula ta' Grad 4 (ara sezzjoni 4.2); informazzjoni limitata hi disponibbli dwar l-użu ta' interruzzjoni tad-doża jew it-tnaqqis fl-immaniġġjar ta' avvenimenti oħrajn, iżda aggravament ġie osservat f'xi każijiet, u għandu jkun hemm kawtela. Lenvatinib jista' jaffettwa b'mod avvers il-proċess tal-fejqan tal-feriti, bħal sustanzi oħrajn tal-istess klassi.

Titwil tal-intervall tal-QT

Titwil tal-intervall tal-QT/QTc ġie rrappurtat b'inċidenza ogħla f'pazjenti ttratti b'lenvatinib milli f'pazjenti ttratti bi plaċebo (ara sezzjoni 4.8). L-elettrokardjogrammi għandhom jiġu mmonitorjati fil-pazjenti kollha b'attenzjoni speċjali għal dawk bis-sindrome konġenitali ta' QT twil, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb, bradiarritmiji, u dawk li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT, li jinkludu antiarritmiċi ta' Klassi Ia u III. Lenvatinib għandu jitwaqqaf fil-każ ta'

żvilupp ta' titwil tal-intervall tal-QT akbar minn 500 ms. Lenvatinib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa meta t-titwil tal-QTc ifieq sa < 480 ms jew sal-linja bażi.

Disturbi fl-elettroliti bħal ipokalemija, ipokalċemija, jew ipomanjesemija, iżidu r-riskju ta' titwil tal-QT: għalhekk, anormalitajiet fl-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati u kkoreġuti fil-pazjenti kollha qabel tinbeda t-trattament. Monitoraġġ perjodiku tal-ECG u elettroliti (magnesium, potassium u calcium) għandhom jiġu kkunsidrati matul it-trattament. Il-livelli tal-calcium fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati mill-inqas kull xahar u l-calcium għandu jiġi sostitwit skont il-ħtieġa matul it-trattament b'lenvatinib. Id-doża ta' lenvatinib għandha tiġi interrotta jew id-doża tiġi aġġustata skont il-ħtieġa skont is-severità, il-preżenza ta' bidliet fl-ECG, u l-persistenza ta' ipokalċemija.

<u>Indeboliment ta' soppressjoni tal-ormon li jistimula t-tirojde/Disfunzjoni tat-tirojde</u>

L-ipotirojdiżmu ġie rrappurtat f'pazjenti ttratti b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi mmonitorjata qabel il-bidu ta', u perjodikament, matul it-trattament b'lenvatinib. L-ipotirojdiżmu għandu jiġi ttratt skont il-prattika medika standard biex jinżamm l-istat eutirojde.

Lenvatinib jindebbolixxi s-soppressjoni esoġena tat-tirojde (ara sezzjoni 4.8). Il-livelli tal-ormon li jistimula t-tirojde (TSH - Thyroid Stimulating Hormone) għandhom jiġu mmonitorjati fuq bażi regolari, u l-għoti tal-ormon tat-tirojde għandu jiġi aġġustat biex jilħaq livelli adattati ta' TSH, skont il-mira terapewtika tal-pazjent.

<u>Dijarea</u>

Id-dijarea ġiet irrappurtata b'mod frekwenti f'pazjenti ttratti b'lenvatinib; din normalment isseħħ kmieni fil-kors tat-trattament (ara sezzjoni 4.8). Immaniġġjar mediku fil-pront tad-dijarea għandu jinbeda sabiex jipprevjeni d-deidratazzjoni. Lenvatinib għandu jitwaqqaf fil-każ tal-persistenza ta' dijarea ta' Grad 4 minkejja mmaniġġjar mediku.

<u>Kumplikazzjonijiet tal-fejqan tal-feriti</u>

L-ebda studji formali tal-effett ta' lenvatinib fuq il-fejqan tal-feriti ma ġew imwettqa. Ġie rrappurtat fejqan indebolit tal-feriti f'pazjenti li jirċievu lenvatinib. L-interruzzjoni temporanja ta' lenvatinib għandha tiġi kkunsidrata għall-pazjenti li jgħaddu minn proċeduri kirurġiċi maġġuri. Hemm esperjenza klinika limitata dwar iż-żmien ta' meta għandu jerġa' jinbeda lenvatinib wara proċedura kirurġika maġġuri. Għalhekk, id-deċiżjoni li jitkompla lenvatinib wara proċedura kirurġika maġġuri għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni klinika tal-fejqan adegwat tal-ferita.

<u>Osteonekrożi tax-xedaq (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ)</u>

Ġew irrappurtati każijiet ta' ONJ f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib. Ġew irrappurtati xi każijiet f'pazjenti li kienu rċivew trattament preċedenti jew fl-istess ħin b'terapija tal-għadam li timpedixxi r-risorbiment, u/jew inibituri tal-anġjoġenesi, eż. inibituri ta' bevacizumab, tat-TKI u tal-mTOR. Għalhekk għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta lenvatinib jintuża jew simultanjament jew b'mod sekwenzjali ma' terapija li timpedixxi r-risorbiment u/jew inibituri oħra tal-anġjoġenesi.

Proċeduri dentali invażivi huma fattur ta' riskju identifikat. Qabel it-trattament b'lenvatinib, għandhom jiġu kkunsidrati eżaminazzjoni dentali u dentistrija preventiva xierqa. F'pazjenti li fil-passat kienu rċivew jew qed jirċievu bisph osphonates ġol-vina, għandhom jiġu evitati proċeduri dentali invażivi jekk possibbli (ara sezzjoni 4.8).

<u>Popolazzjonijiet speċjali</u>

Data limitata hi disponibbli għal pazjenti ta' oriġini etnika li ma tkunx Kawkasa jew Asjatika, u f'pazjenti li jkollhom ≥75 sena. Lenvatinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bħal dawn, minħabba t-tollerabilità mnaqqsa ta' lenvatinib f'pazjenti Asjatiċi u pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.8).

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' lenvatinib immedjatament wara sorafenib jew kuri oħrajn kontra l-kanċer, u jista' jkun hemm riskju potenzjali għal tossiċitajiet additivi ħlief jekk ikun hemm perjodu adegwat li fih ma jkunx hemm l-ebda trattament bejn il-kuri. Il-perjodu minimu li fih ma kien hemm l-ebda trattament bejn il-kuri fil-provi kliniċi kien ta' 4 ġimgħat.

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

L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq lenvatinib

Sustanzi kimoterapewtiċi

L-għoti flimkien ta' lenvatinib, carboplatin, u paclitaxel m'għandu l-ebda impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' kwalunkwe waħda minn dawn it-3 sustanzi. Barra minn hekk, f'pazjenti b'RCC, il-farmakokinetika ta' lenvatinib ma kinitx affettwata b'mod sinifikanti mill-għoti flimkien ma' everolimus.

L-effett ta' lenvatinib fuq prodotti mediċinali oħrajn

Substrati ta' CYP3A

Studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra (DDI, drug-drug interaction) f'pazjenti morda bil-kanċer wera li l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' midazolam (substrat sensittiv ta' CYP3A4 u Pgp) ma nbidlux meta ntuża lenvatinib. Barra minn hekk, f'pazjenti b'RCC, il-farmakokinetika ta' everolimus ma kinitx affettwata b'mod sinifikanti mill-għoti flimkien ma' lenvatinib. Għalhekk mhux mistenni li jkun hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti bejn lenvatinib u substrati oħra ta' CYP3A4/Pgp.

Kontraċettivi orali

Bħalissa mhux magħruf jekk lenvatinib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali, u għalhekk, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali orali għandhom iżidu wkoll metodu ta' kontraċezzjoni mekkaniku (ara sezzjoni 4.6).

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jevitaw li joħorġu tqal u jużaw kontraċettiv effettiv ħafna waqt li jkunu fuq trattament b'lenvatinib u għal mill-inqas xahar wara li jispiċċaw it-trattament. Bħalissa mhux magħruf jekk lenvatinib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali, u għalhekk, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali orali għandhom iżidu wkoll metodu ta' kontraċezzjoni mekkaniku.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' lenvatinib f'nisa tqal. Lenvatinib kien embrijotossiku u teratoġeniku meta ngħata lil firien u l-fniek (ara sezzjoni 5.3).

Lenvatinib m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk ikun meħtieġ b'mod ċar, u wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-ħtiġijiet tal-omm u r-riskju lill-fetu.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk lenvatinib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Lenvatinib u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib tal-firien (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid jew tfal żgħar mhux eskluż, u għalhekk lenvatinib hu kontra-indikat waqt it-treddigħ (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

L-effetti fil-bnedmin mhumiex magħrufa. Madankollu, ġiet osservata tossiċità testikulari u fl-ovarji fil-firien, fil-klieb u fix-xadini (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Lenvatinib għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni, minħabba effetti mhux mixtieqa bħal għejja u sturdament. Pazjenti li jkollhom dawn is-sintomi, għandhom jużaw kawtela meta jsuqu jew iħaddmu l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' lenvatinib hu bbażat fuq *data* miġbura minn 497 pazjent b'RCC ittrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab, inkluż Studju 307 (CLEAR); *data* miġbura minn 623 pazjent b'RCC ittrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus: 458 pazjent b'DTC u 496 pazjent b'HCC ttrattati b'lenvatinib bħala monoterapija.

Lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab f'RCC

Il-profil tas-sigurtà ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab hu bbażat fuq *data* minn 497 pazjent b'RCC. L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti (li jseħħu f'≥ 30% tal-pazjenti) kienu dijarea (61.8%), pressjoni għolja (51.5%), għeja (47.1%), ipotirojdiżmu (45.1%), tnaqqis fl-aptit (42.1%), dardir (39.6%), stomatite (36.6%), proteinurija (33.0%), disfonija (32.8%), u artralġja (32.4%).

L-aktar reazzjonijiet avversi severi (Grad ≥ 3) komuni (≥ 5%) kienu pressjoni għolja (26.2%), żieda fil-lipase (12.9%), dijarea (9.5%), proteinurija (8.0%), żieda f'amylase (7.6%), tnaqqis fil-piż (7.2%), u għeja (5.2%).

It-twaqqif ta' lenvatinib, pembrolizumab, jew tat-tnejn li huma minħabba reazzjoni avversi seħħ fi 33.4% tal-pazjenti; 23.7% kienu fuq lenvatinib, u 12.9% fuq iż-żewġ mediċini. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (≥ 1%) li wasslu għal twaqqif ta' lenvatinib, pembrolizumab, jew tat-tnejn li huma kienu infart mijokardijaku (2.4%), dijarea (2.0%), proteinurija (1.8%), u raxx (1.4%). Ir-reazzjonijiet avversi li kienu l-aktar komuni li wasslu għal twaqqif ta' lenvatinib (≥ 1%) kienu infart mijokardijaku (2.2%), proteinurija (1.8%), u dijarea (1.0%).

Interruzzjonijiet fid-doża ta' lenvatinib, pembrolizumab, jew it-tnejn li huma minħabba reazzjoni avversa seħħew fi 80.1% tal-pazjenti; lenvatinib ġie interrott f'75.3%, u ż-żewġ mediċini fi 38.6% tal-pazjenti. Tnaqqset id-doża ta' lenvatinib fi 68.4% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (≥ 5%) li rriżultaw fi tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża ta' lenvatinib kienu dijarea (25.6%), pressjoni għolja (16.1%), proteinurija (13.7%), għeja (13.1%), tnaqqis fl-aptit (10.9%), sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar (PPE, palmar-plantar erythrodysaesthesia) (10.7%), dardir (9.7%), astenija (6.6%), stomatite (6.2%), żieda fil-lipase (5.6%), u rimettar (5.6%).

Lenvatinib flimkien ma' everolimus f'RCC

Il-profil tas-sigurtà ta' lenvatinib flimkien ma' everolimus hu bbażat fuq *data* minn 623 pazjent.

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti (li jseħħu f'≥30% tal-pazjenti) kienu dijarea (69.0%), għejja (41.9%), pressjoni għolja (41.7%), tnaqqis fl-aptit (41.6%), stomatite (40.6%), dardir (38.8%), proteinurija (34.2%), rimettar (32.7%) u tnaqqis fil-piż (31.3%).
L-iktar reazzjonijiet avversi severi (Grad ≥ 3) komuni (≥ 5%) kienu pressjoni għolja (19.3%), dijarea (13.8%), proteinurija (8.8%), għejja (7.1%), tnaqqis fl-aptit (6.3%) u tnaqqis fil-piż (5.8%).

It-twaqqif ta' lenvatinib, everolimus, jew tat-tnejn li huma minħabba reazzjoni avversa seħħ f'27.0% tal-pazjenti; 21.7% kienu fuq lenvatinib, u 18.7% fuq iż-żewġ mediċini. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (≥ 1%) li wasslu għal twaqqif ta' lenvatinib, everolimus, jew tat-tnejn li huma kienu proteinurija (2.7%), dijarea (1.0%) u tnaqqis fl-aptit (1.0%). Ir-reazzjoni avversa li wasslet bl-aktar mod komuni għal twaqqif ta' lenvatinib (≥ 1%) kienet proteinurija (2.1%).

Interruzzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib, everolimus, jew tat-tnejn li huma minħabba reazzjoni avversa seħħew fi 82.2% tal-pazjenti; f'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, lenvatinib ġie interrott f'74.3%, u ż-żewġ mediċini ġew interrotti f'71.9% tal-pazjenti. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (≥ 5%) li rriżultaw fi tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża ta' lenvatinib kienu dijarea (30.4%), għejja (15.3%), proteinurija (14.7%), tnaqqis fl-aptit (13.4%), stomatite (13.2%), dardir (10.9%), rimettar (10.2%), pressjoni għolja (9.2%), astenija (7.9%), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (5.7%), u tnaqqis fil-piż (5.1%).

<u>Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi</u>

Reazzjonijiet avversi osservati fil-provi kliniċi u rrappurtati mill-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' lenvatinib huma elenkati f'Tabella 4. Reazzjonijiet avversi li huma magħrufa li jseħħu b'lenvatinib jew b'komponenti tat-terapija kombinata mogħtija waħidhom jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'dawn il-prodotti mediċinali flimkien, anki jekk dawn ir-reazzjonijiet ma ġewx irrappurtati fi studji kliniċi b'terapija kombinata.

Għal aktar informazzjoni dwar is-sigurtà meta lenvatinib jingħata flimkien ma' xi sustanza oħra, irreferi għall-SmPC għall-komponenti tat-terapija kombinata rispettivi.

Il-frekwenzi 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 < 1/1,000)
- Rari ħafna (< 1/10,000)
- Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont serjetà dejjem tonqos.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti ttrati b'lenvatinib§

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA)	**Monoterapija b'lenvatinib**	**Kombinazzjoni ma' everolimus**	**Kombinazzjoni ma' pembrolizumab**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Komuni ħafna	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina		
Komuni		Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Mhux komuni	Axxess perineali	Axxess perineali	Axxess perineali
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika			
Komuni ħafna	Trombocitopenija‡ Limfopenija‡ Lewkopenija‡ Newtropenija‡	Trombocitopenija‡ Limfopenija‡ Lewkopenija‡ Newtropenija‡	Trombocitopenija‡ Limfopenija‡ Lewkopenija‡ Newtropenija‡
Mhux komuni	Infart spleniku		

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA)	Monoterapija b'lenvatinib	Kombinazzjoni ma' everolimus	Kombinazzjoni ma' pembrolizumab
Disturbi fis-sistema endokrinarja			
Komuni ħafna	Ipotirojdiżmu[*] Żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde tad-demm[*, ‡]	Ipotirojdiżmu[*] Żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde tad-demm[*, ‡]	Ipotirojdiżmu[*] Żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde tad-demm[*, ‡]
Komuni			Insuffiċjenza adrenali
Mhux komuni	Insuffiċjenza adrenali	Insuffiċjenza adrenali	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Komuni ħafna	Ipokalċemija[*, ‡] Ipokalemija[‡] Ipomanjesemija[‡] Iperkolesterolemija[‡] Tnaqqis fil-piż Tnaqqis fl-aptit	Ipokalċemija[‡] Ipokalemija[‡] Ipomanjesemija[‡] Iperkolesterolemija[*, ‡] Tnaqqis fil-piż Tnaqqis fl-aptit	Ipokalċemija[‡] Ipokalemija[‡] Ipomanjesemija[‡] Iperkolesterolemija[*, ‡] Tnaqqis fil-piż Tnaqqis fl-aptit
Komuni	Deidratazzjoni	Deidratazzjoni	Deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi			
Komuni ħafna	Insomnja	Insomnja	Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża			
Komuni ħafna	Sturdament Uġigħ ta' ras Indeboliment fis-sens tat-togħma	Uġigħ ta' ras Indeboliment fis-sens tat-togħma	Sturdament Uġigħ ta' ras Indeboliment fis-sens tat-togħma
Komuni	Inċident ċerebrovaskulari[†]	Sturdament	
Mhux Komuni	Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri Monoparesi Attakk iskemiku temporanju	Inċident ċerebrovaskulari[†] Attakk iskemiku temporanju	Inċident ċerebrovaskulari Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri Attakk iskemiku temporanju
Disturbi fil-qalb			
Komuni	Infart mijokardijaku[a, †] Insuffiċjenza kardijaka Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramm Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra (ejection fraction)	Infart mijokardijaku[a, †] Insuffiċjenza kardijaka[†] Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramm	Infart mijokardijaku[a] Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramm
Mhux Komuni		Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra (ejection fraction)	Insuffiċjenza kardijaka[†] Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra (ejection fraction)
Disturbi vaskulari			
Komuni ħafna	Emorraġija[b, *, †] Pressjoni għolja[c, *] Pressjoni baxxa	Emorraġija[b, *, †] Pressjoni għolja[c, *]	Emorraġija[b, *, †] Pressjoni għolja[c, *]
Komuni		Pressjoni baxxa	Pressjoni baxxa
Mhux magħruf	Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji	Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji	Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Komuni ħafna	Disfonija	Disfonija	Disfonija
Komuni	Emboliżmu pulmonari[†]	Emboliżmu pulmonari Pnewmotoraċi	Emboliżmu pulmonari
Mhux komuni	Pnewmotoraċi		Pnewmotoraċi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA)	Monoterapija b'lenvatinib	Kombinazzjoni ma' everolimus	Kombinazzjoni ma' pembrolizumab
Disturbi gastro-intestinali			
Komuni ħafna	Dijarea[*] Uġigħ gastrointestinali u addominali[d] Rimettar Dardir Infjammazzjoni orali[e] Uġigħ fil-ħalq[f] Stitikezza Dispepsija Ħalq xott Żieda fil-lipase[‡] Żieda f'amylase[‡]	Dijarea[*] Uġigħ gastrointestinali u addominali[d] Rimettar Dardir Infjammazzjoni orali[e] Uġigħ fil-ħalq[f] Stitikezza Dispepsija Żieda fil-lipase[‡] Żieda f'amylase[‡]	Dijarea[*] Uġigħ gastrointestinali u addominali[d] Rimettar Dardir Infjammazzjoni orali[e] Uġigħ fil-ħalq[f] Stitikezza Dispepsija Ħalq xott Żieda fil-lipase[‡] Żieda f'amylase[‡]
Komuni	Fistula anali Gass Perforazzjoni gastrointestinali	Ħalq xott Gass Perforazzjoni gastrointestinali	Pankreatite[g] Kolite Gass Perforazzjoni gastrointestinali
Mhux komuni	Pankreatite[g] Kolite	Pankreatite[g] Fistula anali Kolite	Fistula anali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Komuni ħafna	Żieda fil-bilirubina fid-demm[*, ‡] Ipoalbuminemija[*, ‡] Żieda f'alanine aminotransferase[*, ‡] Żieda f'aspartate aminotransferase[*, ‡] Żieda f'alkaline phosphatase fid-demm[‡] Żieda f'gamma-glutamyltransferase[‡]	Ipoalbuminemija[*, ‡] Żieda f'alanine aminotransferase[‡] Żieda f'aspartate aminotransferase[‡] Żieda f'alkaline phosphatase fid-demm[‡]	Żieda fil-bilirubina fid-demm[‡] Ipoalbuminemija[‡] Żieda f'alanine aminotransferase[‡] Żieda f'aspartate aminotransferase[‡] Żieda f'alkaline phosphatase fid-demm[‡]
Komuni	Insuffiċjenza tal-fwied[h, †] Enċefalopatija tal-fwied[i, †] Kolećistite Funzjoni anormali tal-fwied	Kolećistite Funzjoni anormali tal-fwied Żieda f'gamma-glutamyltransferase Żieda fil-bilirubina fid-demm[*, ‡]	Kolećistite Funzjoni anormali tal-fwied Żieda f'gamma-glutamyltransferase
Mhux komuni	Ħsara epatoċellulari/epatite[j]	Insuffiċjenza tal-fwied[h, †] Enċefalopatija tal-fwied[i]	Insuffiċjenza tal-fwied[h, †] Enċefalopatija tal-fwied[i] Ħsara epatoċellulari/epatite[j]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Komuni ħafna	Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar Raxx Alopeċja	Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar Raxx	Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar Raxx
Komuni	Iperkeratożi	Alopeċja	Iperkeratożi Alopeċja
Mhux komuni		Iperkeratożi	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA)	Monoterapija b'lenvatinib	Kombinazzjoni ma' everolimus	Kombinazzjoni ma' pembrolizumab
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
Komuni ħafna	Uġigħ fid-dahar Artralġja Mijalġja Uġigħ fl-estremitajiet Uġigħ muskoloskeletriku	Uġigħ fid-dahar Artralġja	Uġigħ fid-dahar Artralġja Mijalġja Uġigħ fl-estremitajiet Uġigħ muskoloskeletriku
Komuni		Mijalġja Uġigħ fl-estremitajiet Uġigħ muskoloskeletriku	
Mhux komuni	Osteonekrożi tax-xedaq	Osteonekrożi tax-xedaq	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Komuni ħafna	Proteinurija* Żieda fil-kreatinina tad-demm‡	Proteinurija* Żieda fil-kreatinina tad-demm‡	Proteinurija* Żieda fil-kreatinina tad-demm‡
Komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi[k, *, †] Indeboliment tal-kliewi* Żieda fl-urea fid-demm	Insuffiċjenza tal-kliewi[k, *, †] Indeboliment tal-kliewi* Żieda fl-urea fid-demm	Insuffiċjenza tal-kliewi[k, *] Żieda fl-urea fid-demm
Mhux komuni	Sindrome nefrotiku		Sindrome nefrotiku Indeboliment tal-kliewi*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Komuni ħafna	Għeja Astenija Edema periferali	Għeja Astenija Edema periferali	Għeja Astenija Edema periferali
Komuni	Telqa	Telqa	Telqa
Mhux komuni	Fejqan indebolit	Fejqan indebolit Fistula mhux gastrointestinali[l]	Fejqan indebolit Fistula mhux gastrointestinali[l]
Mhux magħruf	Fistula mhux gastrointestinali[l]		

§: Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi ppreżentati f'Tabella 4 jista' jkun li mhumiex attribwibbli bis-sħiħ għal lenvatinib waħdu iżda jista' jkun fihom kontributi mill-marda sottostanti jew minn prodotti mediċinali oħra użati f'kombinazzjoni.

*: Ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal aktar dettalji.

†: Tinkludi każijiet b'riżultat fatali.

‡: Frekwenza bbażata fuq *data* tal-laboratorju.

It-termini li ġejjin ġew ikkombinati:

a: Infart mijokardijaku jinkludi infart mijokardijaku u infart mijokardijaku akut.

b: Tinkludi t-termini kollha ta' emorraġija:
It-termini ta' emorraġija li seħħew f'5 pazjenti jew aktar b'RCC f'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kienu:
epistassi, ematurja, kontużjoni, ħruġ ta' demm mill-ħanek, emorraġija mir-rektum, emoptisi, ekkimożi, u ematokeżija.

c: Pressjoni għolja tinkludi: pressjoni għolja, kriżi ipertensiva, żieda fil-pressjoni dijastolika tad-demm, pressjoni għolja ortostatika u żieda fil-pressjoni tad-demm.

d: Uġigħ gastrointestinali u addominali jinkludi: skumdità addominali, uġigħ addominali, uġigħ fil-parti addominali t'isfel, uġigħ fil-parti addominali ta' fuq, sensittività addominali, skonfort epigastriku, u wġigħ gastrointestinali.

e: Infjammazzjoni orali tinkludi: stomatite aftuża, ulċera aftuża, erożjoni fil-ħanek, ulċerazzjoni fil-ħanek, infatet mukożali fil-ħalq, stomatite, glossite, ulċerazzjoni fil-ħalq, u infjammazzjoni mukożali.

f: Uġigħ orali jinkludi: uġigħ orali, glossodinija, uġigħ fil-ħanek, skumdità orofarinġeali, uġigħ orofarinġeali u skumdità fl-ilsien.

g: Pankreatite tinkludi: pankreatite u pankreatite akuta.

h: Insuffiċjenza tal-fwied tinkludi: insuffiċjenza tal-fwied, insuffiċjenza akuta tal-fwied u insuffiċjenza kronika tal-fwied.

i: Enċefalopatija tal-fwied tinkludi: enċefalopatija tal-fwied, koma epatika, enċefalopatija metabolika u enċefalopatija.
j: Ħsara epatoċellulari u epatite jinkludu: ferita fil-fwied ikkaġunata mill-mediċina, steatożi tal-fwied, u ferita kolestatika fil-fwied.
k: Insuffiċjenza tal-kliewi tinkludi: insuffiċjenza prerenali akuta, insuffiċjenza tal-kliewi, insuffiċjenza akuta tal-kliewi, ferita akuta tal-kliewi, u nekrożi tubulari tal-kliewi.
l: Fistula mhux gastrointestinali tinkludi każijiet ta' fistula li sseħħ barra mill-istonku u l-imsaren, bħal fistula trakeali, fistula trakeoesofagali, fistula esofagali, fistula tal-ġilda, u fistula tal-passaġġ ġenitali tal-mara.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.4)

Fi CLEAR (ara sezzjoni 5.1), pressjoni għolja ġiet irrappurtata f'56.3% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u fi 42.6% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'sunitinib. Il-frekwenza ta' pressjoni għolja aġġustata għall-esponiment kienet ta' 0.65 episodji għal kull sena ta' pazjent fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u 0.73 episodji għal kull sena ta' pazjent fil-grupp ittrattat b'sunitinib. Iż-żmien medjan għall-bidu f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kien ta' 0.7 xhur. Reazzjonijiet ta' Grad 3 jew ogħla seħħew fi 28.7% tal-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab meta mqabbla ma' 19.4% tal-grupp ittrattat b'sunitinib. 16.8% tal-pazjenti bi pressjoni għolja kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (9.1% interruzzjoni tad-doża u 11.9% tnaqqis fid-doża). F'0.9% tal-pazjenti, il-pressjoni għolja wasslet għal twaqqif permanenti tat-trattament b'lenvatinib.

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, il-pressjoni għolja ġiet irrappurtata fi 42.5% tal-pazjenti (l-inċidenza ta' pressjoni għolja ta' Grad 3 jew Grad 4 kienet ta' 19.7%). F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 9.8% tal-pazjenti bi pressjoni għolja kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (5.3% tnaqqis fid-doża u 6.2% interruzzjoni tad-doża) u l-pressjoni għolja wasslet għal twaqqif permanenti tat-trattament f'0.9% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti ta' pressjoni għolja f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 0.5 xhur.

Proteinurija (ara sezzjoni 4.4)

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, il-proteinurija ġiet irrappurtata f'34.8% tal-pazjenti (9.0% kienu ta' Grad ≥ 3). F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 15.1% tal-pazjenti bi proteinurija kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (9.6% tnaqqis fid-doża u 9.8% interruzzjoni tad-doża) u l-proteinurija wasslet għal twaqqif permanenti tat-trattament f'2.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti ta' proteinurija f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 1.4 xhur.

Insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4)

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, 1.3% tal-pazjenti żviluppaw insuffiċjenza tal-kliewi (0.6% kienu ta' Grad ≥ 3) u 5.3% żviluppaw insuffiċjenza akuta tal-kliewi (2.7% kienu ta' Grad ≥ 3). Avvenimenti tal-kliewi ġew irrappurtati fi 17.2% tal-pazjenti (4.3% kienu ta' Grad ≥ 3). F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 5.5% tal-pazjenti b'avvenimenti tal-kliewi kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (2.3% tnaqqis fid-doża u 4.0% interruzzjoni tad-doża) u l-avvenimenti tal-kliewi wasslu għal twaqqif permanenti tat-trattament f'1.9% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti tal-kliewi f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 3.5 xhur.

Disfunzjoni kardijaka (ara sezzjoni 4.4)

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, avvenimenti ta' disfunzjoni kardijaka ġew irrappurtati fi 3.5% tal-pazjenti (1.8% kienu ta' Grad ≥ 3). F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 0.9% tal-pazjenti b'avvenimenti ta'

disfunzjoni kardijaka kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (0.4% tnaqqis fid-doża u 0.8% interruzzjoni tad-doża) u l-avvenimenti ta' disfunzjoni kardijaka wasslu għal twaqqif permanenti tat-trattament f'0.6% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti ta' disfunzjoni kardijaka f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 3.6 xhur.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome)/Sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS - Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome)

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, kien hemm avveniment wieħed ta' PRES irrappurtat (Grad 2), li seħħ wara 1.3 xhur ta' trattament li għalih ma kienu meħtieġa l-ebda modifikazzjonijiet tad-doża jew twaqqif tat-trattament.

Epatotossiċità (ara sezzjoni 4.4)

Fi CLEAR (ara sezzjoni 5.1), l-aktar reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied li ġew irrappurtati b'mod komuni fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kienu żidiet tal-livelli tal-enzimi fil-fwied, li jinkludu żidiet f'alanine aminotransferase (11.9%), f'aspartate aminotransferase (11.1%) u fil-bilirubina fid-demm (4.0%). Avvenimenti simili seħħew fil-grupp ittrattat b'sunitinib b'rati ta' 10.3%, 10.9% u 4.4% rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' avvenimenti fil-fwied kien ta' 3.0 xhur (kwalunkwe grad) fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u 0.7 xhur fil-grupp ttrattat b'sunitinib. Il-frekwenza ta' avvenimenti ta' tossiċità tal-fwied aġġustata għall-esponiment kienet ta' 0.39 episodji għal kull sena ta' pazjent fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u 0.46 episodji għal kull sena ta' pazjent fil-grupp ittrattat b'sunitinib. Reazzjonijiet relatati mal-fwied ta' Grad 3 seħħew f'9.9% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u f'5.3% tal-pazjenti ttrattati b'sunitinib. Reazzjonijiet relatati mal-fwied wasslu għal interruzzjonijiet u tnaqqis fid-doża ta' lenvatinib fi 8.5% u 4.3% tal-pazjenti, rispettivament, u għal twaqqif permanenti ta' lenvatinib f'1.1% tal-pazjenti.

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, l-iktar reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied li ġew irrappurtati b'mod komuni kienu żidiet fil-livelli tal-enzimi fil-fwied, li jinkludu żidiet f'alanine aminotransferase (11.9%), aspartate aminotransferase (11.4%) u gamma-glutamyltransferase (2.7%). Reazzjonijiet ta' Grad 3 relatati mal-fwied seħħew f'6.1% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 6.0% tal-pazjenti b'avvenimenti ta' epatotossiċità kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (2.8% tnaqqis fid-doża u 4.2% interruzzjoni tad-doża) u l-avvenimenti ta' epatossiċità wasslu għal twaqqif permanenti tat-trattament f'0.9% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għal bidu ta' reazzjonijiet relatati mal-fwied f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 1.8 xhur.

Tromboemboliżmi arterjali (ara sezzjoni 4.4)

Fi CLEAR (ara sezzjoni 5.1), 5.4% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab irrappurtaw avvenimenti tromboemboliċi arterjali (li minnhom 3.7% kienu ta' Grad ≥ 3) meta mqabbla ma' 2.1% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'sunitinib (li minnhom 0.6% kienu ta' Grad ≥ 3). L-ebda avveniment ma kien fatali. Il-frekwenza ta' episodji ta' avvenimenti tromboemboliċi arterjali aġġustata għall-esponiment kienet ta' 0.04 episodji għal kull sena ta' pazjent fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u 0.02 episodji għal kull sena ta' pazjent fil-grupp ittrattat b'sunitinib. L-aktar avveniment tromboemboliku arterjali li ġie rrappurtat b'mod komuni fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kien infart mijokardijaku (3.4%). Seħħ avveniment wieħed ta' infart mijokardijaku (0.3%) fil-grupp ittrattat b'sunitinib. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' avvenimenti tromboemboliċi arterjali kien ta' 10.4 xhur fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien mal-grupp ittrattat b'pembrolizumab.

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, avvenimenti tromboemboliċi arterjali ġew irrappurtati fi 2.7% tal-pazjenti (2.2% kienu ta' Grad ≥ 3). F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 0.6% tal-pazjenti b'avvenimenti

tromboembolići arterjali kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (0.6% interruzzjoni tad-doża) u l-avvenimenti tromboembolići arterjali wasslu għal twaqqif permanenti tat-trattament f'1.5% tal-pazjenti. L-iktar avveniment tromboemboliku arterjali li ġie rrappurtat b'mod komuni fil-grupp ta' pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien infart mijokardijaku (1.3%). Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti tromboembolići arterjali f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 6.8 xhur.

Emorraġija (ara sezzjoni 4.4)

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, avvenimenti emorraġići ġew irrappurtati fi 28.6% tal-pazjenti (3.2% kienu tal-Grad ≥ 3). F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 4.9% tal-pazjenti b'avvenimenti emorraġići kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (4.2% interruzzjoni tad-doża u 0.8% tnaqqis fid-doża) u l-avvenimenti emorraġići wasslu għal twaqqif permanenti tat-trattament f'0.6% tal-pazjenti. L-iktar avvenimenti emorraġići li ġew irrappurtati b'mod komuni fil-grupp ta' pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kienu epistassi (19.4%) u ematurija (4.2%). Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti emorraġići f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 1.9 xhur.

Ipokalċemija (ara sezzjoni 4.4 Titwil fl-intervall tal-QT)

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, l-ipokalċemija ġiet irrappurtata f'4.8% tal-pazjenti (1.1% kienu ta' Grad ≥ 3). F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 0.8% tal-pazjenti b'ipokalċemija kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (0.6% interruzzjoni tad-doża u 0.4% tnaqqis fid-doża) u l-ebda pazjent b'ipokalċemija ma waqqaf it-trattament b'mod permanenti. Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti ta' ipokalċemija f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 2.9 xhur.

Perforazzjoni gastrointestinali u l-formazzjoni ta' fistula (ara sezzjoni 4.4)

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, avvenimenti ta' perforazzjoni gastrointestinali ġew irrappurtati fi 3.7% tal-pazjenti (2.9% kienu ta' Grad ≥ 3). F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 2.1% tal-pazjenti b'perforazzjonijiet gastrointestinali kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (1.5% interruzzjoni tad-doża u 0.6% tnaqqis fid-doża) u l-perforazzjonijiet gastrointestinali wasslu għal twaqqif permanenti tat-trattament f'1.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti ta' avvenimenti ta' perforazzjoni gastrointestinali f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 3.6 xhur.

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, avvenimenti tal-formazzjoni ta' fistula ġew irrappurtati f'1.0% tal-pazjenti (0.5% kienu tal-Grad ≥ 3). F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 0.8% tal-pazjenti b'perforazzjonijiet gastrointestinali kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (0.8% interruzzjoni tad-doża) u l-perforazzjonijiet gastrointestinali wasslu għal twaqqif permanenti tat-trattament f'0.4% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti tal-formazzjoni ta' fistula f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 3.7 xhur.

Fistuli mhux gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4)
L-użu ta' lenvatinib ġie assoċjat ma' każijiet ta' fistuli, li jinkludu reazzjonijiet li jirriżultaw fil-mewt. Rapporti ta' fistuli li jinvolvu żoni tal-ġisem ħlief l-istonku jew fl-imsaren, ġew osservati f'indikazzjonijiet varji. Reazzjonijiet ġew irrappurtati f'diversi punti ta' ħin matul it-trattament, li varjaw minn ġimagħtejn sa aktar minn sena mill-bidu ta' lenvatinib, b'dewmien medjan ta' madwar 3 xhur.

Titwil tal-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.4)

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, żidiet fl-intervall tal-QTcF li kienu akbar minn 60 ms ġew irrappurtati f'9.8% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. L-inċidenza ta' intervall tal-QTc akbar minn 500 ms kienet ta' 3.3% fil-grupp ittratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti ta' titwil tal-intervall tal-QT f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 3.0 xhur.

Żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde tad-demm/ipotirojdiżmu (ara sezzjoni 4.4)

Fi CLEAR (ara sezzjoni 5.1), ipotirojdiżmu seħħ f'47.2% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u f'26.5% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'sunitinib. Il-frekwenza ta' ipotirojdiżmu aġġustata għall-esponiment kienet ta' 0.39 episodji għal kull sena ta' pazjent fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u 0.33 episodji għal kull sena ta' pazjent fil-grupp ittrattat b'sunitinib. B'mod ġenerali, il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' ipotirojdiżmu fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kienu ta' Grad 1 jew 2. Ipotirojdiżmu ta' Grad 3 ġie rrappurtat f'1.4% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kontra l-ebda pazjent fil-grupp ittrattat b'sunitinib. Fil-linja bażi, 90.0% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u 93.1% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'sunitinib kellhom livelli ta' TSH fil-linja bażi ≤ il-limitu ta' fuq tan-normal. Żidiet ta' TSH > il-limitu ta' fuq tan-normal kienu osservati wara l-linja bażi f'85.0% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kontra 65.6% tal-pazjenti ttrattati b'sunitinib. F'pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab, avvenimenti ta' ipotirojdiżmu rriżultaw f'modifika tad-doża ta' lenvatinib (tnaqqis jew interruzzjoni) fi 2.6% tal-pazjenti u fi twaqqif ta' lenvatinib f'pazjent wieħed.

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, l-ipotirojdiżmu seħħ f'24.1% tal-pazjenti. B'mod ġenerali, il-maġġoranza tal-avvenimenti tal-ipotirojdiżmu kienu tal-Grad 1 jew tal-Grad 2. Ipotirojdiżmu tal-Grad 3 ġie rrappurtat f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti ta' ipotirojdiżmu fil-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 2.7 months. Fil-linja bażi, 83.0% tal-pazjenti fil-grupp ittrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kellhom livelli ta' TSH levels ≤ il-limitu ta' fuq tan-normal. Żidiet ta' TSH > il-limitu ta' fuq tan-normal kienu osservati wara l-linja bażi f'71.3% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, avvenimenti tal-ipotirojdiżmu rriżultaw f'modifikazzjoni tad-doża ta' lenvatinib (0.4% tnaqqis fid-doża jew 0.9% interruzzjoni tad-doża) f'1.3% tal-pazjenti. Ma ġie rrappurtat l-ebda twaqqif tat-trattament.

Dijarea (ara sezzjoni 4.4)

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, id-dijarea ġiet irrappurtata 69.0% tal-pazjenti (13.8% kienu ta' Grad ≥ 3). F'pazjenti fejn inġabret *data* dwar modifikazzjonijiet tal-mediċina individwali, 30.4% tal-pazjenti kellhom modifikazzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib (17.7% interruzzjonijiet tad-doża u 19.6% tnaqqis fid-doża) u d-dijarea wasslet għal twaqqif permanenti tat-trattament f'0.6% tal-pazjentti.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-Istudji pedjatriċi 216 u 231 (ara sezzjoni 5.1), il-profil tas-sigurtà globali ta' lenvatinib bħala aġent individwali jew flimkien ma' everolimus kien konsistenti ma' dak osservat f'adulti ttrattati b'lenvatinib.

Fi Studju 216, pnewmotoraċi kienet irrappurtata fi 3 pazjenti (4.7%) b'sarkoma ta' Ewing, rabdomjosarkoma (RMS) u tumur ta' Wilms; it-3 pazjenti kollha kellhom metastasi fil-pulmun fil-linja bażi. Fi Studju 231, pnewmotoraċi kienet irrappurtata f'7 pazjenti (5.5%) b'sarkoma taċ-ċelluli spindle, sarkoma mhux differenzjata, RMS, tumur malinn tas-saff protettiv tan-nervituri periferali, sarkoma sinovjali, karċinoma taċ-ċelluli spindle, u tumur ossifikanti fibromyxoid malinn; is-7 pazjenti kollha kellhom metastasi fil-pulmun jew mard primarju fil-ħajt tas-sider jew fil-kavità plewrali fil-linja

bażi. Għal Studji 216 u 231, l-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament taħt studju minħabba pnewmotoraċi (għal aktar informazzjoni pedjatrika ara wkoll sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' Lenvima).

Fil-Fażi 1 (il-koorti tas-sejba tad-doża ta' kombinazzjoni) ta' Studju 216, l-aktar reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrappurtati b'mod frekwenti (≥ 40%) kienu pressjoni għolja, ipotirojdiżmu, ipertrigliċeridemija, uġigħ addominali, u dijarea; u fil-Fażi 2 (il-koorti ta' espansjoni tal-kombinazzjoni), l-aktar reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrappurtati b'mod frekwenti (≥ 35%) kienu ipertrigliċeridemija, proteinurija, dijarea, tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm, żieda fil-kolesterol fid-demm, għeja, u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.

Fi Studju 231, l-aktar reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrappurtati b'mod frekwenti (≥ 15%) kienu ipotirojdiżmu, pressjoni għolja, proteinurija, tnaqqis fl-aptit, dijarea, u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.
Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Anzjani

Fi CLEAR, pazjenti anzjani (≥ 75 sena) kellhom inċidenza ogħla (≥ 10% differenza) ta' proteinurija minn pazjenti iżgħar(< 65 sena).

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, pazjenti anzjani (≥ 75 sena) kellhom inċidenza ogħla (≥ 10% differenza) ta' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, tnaqqis fil-piż, proteinurija u pressjoni għolja minn pazjenti iżgħar (< 65 sena).

Sess tal-persuna

Fi CLEAR, l-irġiel kellhom inċidenza ogħla (≥ 10% differenza) min-nisa ta' dijarea.

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, in-nisa kellhom inċidenza ogħla (≥ 10% differenza) mill-irġiel ta' dardir, rimettar, astenija u pressjoni għolja.

Oriġini etnika

Fi CLEAR, pazjenti Asjatiċi kellhom inċidenza ogħla (≥ 10% differenza) minn pazjenti Kawkasi ta' sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar, proteinurija u ipotirojdiżmu (inkluż żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm) filwaqt li l-pazjenti Kawkasi kellhom inċidenza ogħla ta' għeja, dardir, artralġja, rimettar, u astenija.
Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, pazjenti Asjatiċi kellhom inċidenza ogħla (≥ 10% differenza) minn pazjenti Kawkasi ta' ipotirojdiżmu, stomatite, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, proteinurija, disfonija, PPE u pressjoni għolja filwaqt li pazjenti Kawkasi kellhom inċidenza ogħla ta' dardir, astenija, għejja u iperkolesterolemija.

Pressjoni għolja fil-linja bażi

Fi CLEAR, pazjenti bi pressjoni għolja fil-linja bażi kellhom inċidenza ogħla ta' proteinurija minn pazjenti li ma kellhomx pressjoni għolja fil-linja bażi.

Dijabete fil-linja bażi

Fil-popolazzjoni miġbura ta' pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, pazjenti bid-dijabete fil-linja bażi kellhom inċidenza ogħla (≥ 10% differenza) ta' proteinurija minn dawk mingħajr id-dijabete fil-linja bażi.

Indeboliment tal-fwied

Hemm *data* limitata dwar pazjenti b'indeboliment tal-fwied f'RCC.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi kellhom inċidenza ogħla ta' tromboċitopenija jew tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi.

Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <60 kg

F'pazjenti b'RCC ittrattati b'lenvatinib u everolimus, dawk b'piż baxx tal-ġisem (< 60 kg) kellhom inċidenza ogħla (≥ 10% differenza) ta' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits u pressjoni għolja.

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 tat-trattament tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla dożi ta' lenvatinib studjati klinikament kienu 32 mg u 40 mg kuljum. Żbalji aċċidentali tal-medikazzjoni li rriżultaw f'dożi waħidhom ta' 40 sa 48 mg seħħew ukoll fil-provi kliniċi. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina osservati b'mod frekwenti f'dawn id-dożi kienu pressjoni għolja, dardir, dijarea, għejja, stomatite, proteinurija, uġigħ ta' ras, u aggravament ta' PPE. Kien hemm ukoll rapporti ta' doża eċċessiva b'lenvatinib li jinvolvu għotjiet ta' dożi waħidhom ta' 6 sa 10 darbiet tad-doża rakkomandata ta' kuljum. Dawn il-każijiet ġew assoċjati ma' reazzjonijiet avversi konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' lenvatinib (i.e. insuffiċjenza tal-kliewi u kardijaka), jew kienu mingħajr reazzjonijiet avversi.

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'lenvatinib. F'każ ta' doża eċċessiva ssuspettata, lenvatinib għandu jitwaqqaf u għandha tingħata trattament ta' appoġġ skont il-ħtieġa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, inibituri ta' proteina kinase; Kodiċi ATC: L01EX08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lenvatinib hu inibitur tar-riċettur ta' kinase tyrosine (RTK) li jinibixxi b'mod selettiv l-attivitajiet ta' kinase tar-riċetturi tal-fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), u VEGFR3 (FLT4), flimkien ma' RTKs oħrajn relatati mal-passaġġi proanġjoġeniċi u onkoġeniċi, li jinkludu riċetturi tal-fattur tat-tkabbir fibroblast (FGF) FGFR1, 2, 3, u 4, ir-riċettur tal-fattur tat-tkabbir miksub mill-plejtlits (PDGF) PDGFRα, KIT, u RET. F'mudelli sinġeniċi ta' tumuri fil-ġrieden, lenvatinib naqqas il-makrofagi assoċjati mat-tumur, żied iċ-ċelluli T ċitotossiċi attivati, u wera attività akbar kontra t-tumuri flimkien ma' antikorp monoklonali kontra PD-1 meta mqabbel ma' kwalunkwe wieħed mit-trattamenti waħdu.
Il-kombinazzjoni ta' lenvatinib u everolimus wriet żieda fl-attività antianġjoġenika u antitumorika, kif muri mit-tnaqqis tal-proliferazzjoni taċ-ċelluli endoteljali tal-bniedem, formazzjoni ta' tubi, u senjalazzjoni VEGF *in vitro* u volum tat-tumur f'mudelli xenograft tal-ġrieden ta' kanċer taċ-ċelluli tal-kliewi bniedem, akbar minn kull sustanza waħidha.

Għalkemm ma ġiex studjat direttament ma' lenvatinib, il-mekkaniżmu ta' azzjoni (mechanism of action - MOA) għal pressjoni għolja hu postulat li jiġi medjat mill-inibizzjoni ta' VEGFR2 f'ċelluli endoteljali vaskulari. Bl-istess mod, għalkemm ma ġiex studjat direttament, l-MOA għal proteinurija

hu postulat li jiġi medjat minn regolazzjoni 'l isfel ta' VEGFR1 u VEGFR2 fil-podoċiti tal-glomerulus.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni għal ipotirojdiżmu ma jistax jiġi spjegat b'mod sħiħ.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni għall-aggravament ta' iperkolesterolemija bil-kombinazzjoni ta' lenvatinib u everolimus ma ġiex studjat b'mod dirett u mhuwiex spjegat b'mod sħiħ.

Għalkemm mhux studjat b'mod dirett, l-MOA għall-aggravament tad-dijarea bil-kombinazzjoni ta' lenvatinib u everolimus hu postulat li jiġi medjat mill-indeboliment tal-funzjoni intestinali relatata mal-MOAs għall-mediċini individwali – VEGF/VEGFR u inibizzjoni ta' c-KIT minn lenvatinib flimkien ma' inibizzjoni ta' mTOR/NHE3 minn everolimus.

<u>Effikaċja klinika u sigurtà</u>

<u>Trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'RCC (flimkien ma' pembrolizumab)</u>

L-effikaċja ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab ġiet investigata fi Studju 307 (CLEAR), prova multiċentrika u open-label li fiha l-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali u li fiha kienu rreġistrati 1069 pazjent b'RCC avvanzata b'komponent ta' ċelluli ċari li jinkludi karatteristiċi istoloġiċi oħra bħal sarkomatojde u papillari fl-isfond tal-ewwel għażla. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus tal-espressjoni tat-tumur PD-L1. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni kienu ineliġibbli. L-għażla b'mod każwali ġiet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku. (L-Amerka ta' Fuq u l-Ewropa tal-Punent kontra "Il-Bqija tad-Dinja") u gruppi pronjostiċi ta' Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (riskju favorevoli, intermedju u fqir).

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu lenvatinib 20 mg mill-ħalq darba kuljum flimkien ma' pembrolizumab 200 mg ġol-vini kull 3 ġimgħat (n = 355), jew lenvatinib 18 mg mill-ħalq darba kuljum flimkien ma' everolimus 5 mg mill-ħalq darba kuljum (n = 357), jew sunitinib 50 mg mill-ħalq darba kuljum għal 4 ġimgħat segwit minn waqfa tat-trattament għal ġimagħtejn (n = 357). Il-pazjenti kollha fil-grupp ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab inbdew fuq lenvatinib 20 mg mill-ħalq darba kuljum. Iż-żmien medjan sa l-ewwel tnaqqis fid-doża għal lenvatinib kien 1.9 xhur. Id-doża medja medjana ta' kuljum għal lenvatinib kienet ta' 14 mg. It-trattament tkompla sakemm seħħet tossiċità mhux aċċettabbli jew kien hemm progressjoni tal-marda kif iddeterminat mill-investigatur u kkonfermat mill-kumitat ta' rieżami radjoloġiku indipendenti (IRC, independent review committee) bl-użu ta' Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi, Verżjoni 1.1 (RECIST 1.1). L-għoti ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kien permess lil hinn mill-progressjoni tal-marda ddefinita minn RECIST jekk il-pazjent kien klinikament stabbli u kkunsidrat mill-investigatur li kien qed jikseb benefiċċju kliniku. Pembrolizumab tkompla għal massimu ta' 24 xahar; madankollu, it-trattament b'lenvatinib setgħet titkompla għal aktar minn 24 xahar. Saret evalwazzjoni tal-istat tat-tumur fil-linja bażi u mbagħad kull 8 ġimgħat.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju (355 pazjent fil-grupp ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u 357 fil-grupp ta' sunitinib) kienu: età medjana ta' 62 sena (medda: 29 sa 88 sena); 41% b'età ta' 65 jew aktar, 74% irġiel; 75% Bojod, 21% Asjatiċi, 1% Suwed, u 2% razez oħra; 17% u 83% tal-pazjenti kellhom KPS fil-linja bażi ta' 70 sa 80 u 90 sa 100, rispettivament; id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-kategoriji ta' riskju tal-IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium - Konsorzju tal-Bażi tad-*Data* Internazzjonali ta' RCC Metastatika) kienet 33% favorevoli, 56% intermedju u 10% fqir, u l-gruppi pronjostiċi ta' MSKCC kienu 27% favorevoli, 64% intermedju u 9% fqir. Mard metastatiku kien preżenti f'99% tal-pazjenti u marda lokalment avvanzat kien preżenti f'1%. Siti komuni ta' metastasi fil-pazjenti kienu l-pulmun (69%), in-nodi limfatiċi (46%), u l-għadam (26%).

Il-kejl primarju tar-riżultat tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival) ibbażata fuq RECIST 1.1 skont l-IRC. Il-kejlewlieni tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu s-sopravivenza globali (OS, overall survival) u r-rata ta' rispons oġġettiv (ORR,

objective response rate). Lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS, OS u ORR meta mqabbel ma' sunitinib fl-analiżi interim speċifikata minn qabel (analiżi finali għal PFS). Il-PFS medjana għal lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kienet ta' 23.9 xhur (95% CI: 20.8, 27.7) meta mqabbla ma' 9.2 xhur (95% CI: 6.0, 11.0) għal sunitinib, b'HR ta' 0.39 (95% CI: 0.32, 0.49; valur *P* < 0.0001). Għal OS, l-HR kien 0.66 (95% CI: 0.49, 0.88; valur *P* 0.0049) biż-żmien medjan ta' segwitu tal-OS ta' 26.5 xhur u t-tul medjan tat-trattament għal lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab ta' 17.0 xhur. L-ORR għal lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kienet 71% (95% CI: 66, 76) kontra 36% (95% CI: 31, 41) valur *P* < 0.0001 għal sunitinib. Ir-riżultati tal-effikaċja għal PFS, OS u ORR fl-analiżi finali speċifikata mill-protokoll (żmien medjan ta' segwitu ta' 49.4 xhur) huma miġbura fil-qosor f'Tabella 5, Figura 1 u Figura 2. Ir-riżultati tal-PFS kienu konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel, fil-gruppi pronjostiċi ta' MSKCC u fl-istat ta' espressjoni tat-tumur PD-L1. Ir-riżultati tal-effikaċja skont il-grupp pronjostiku ta' MSKCC huma miġbura fil-qosor f'Tabella 6.

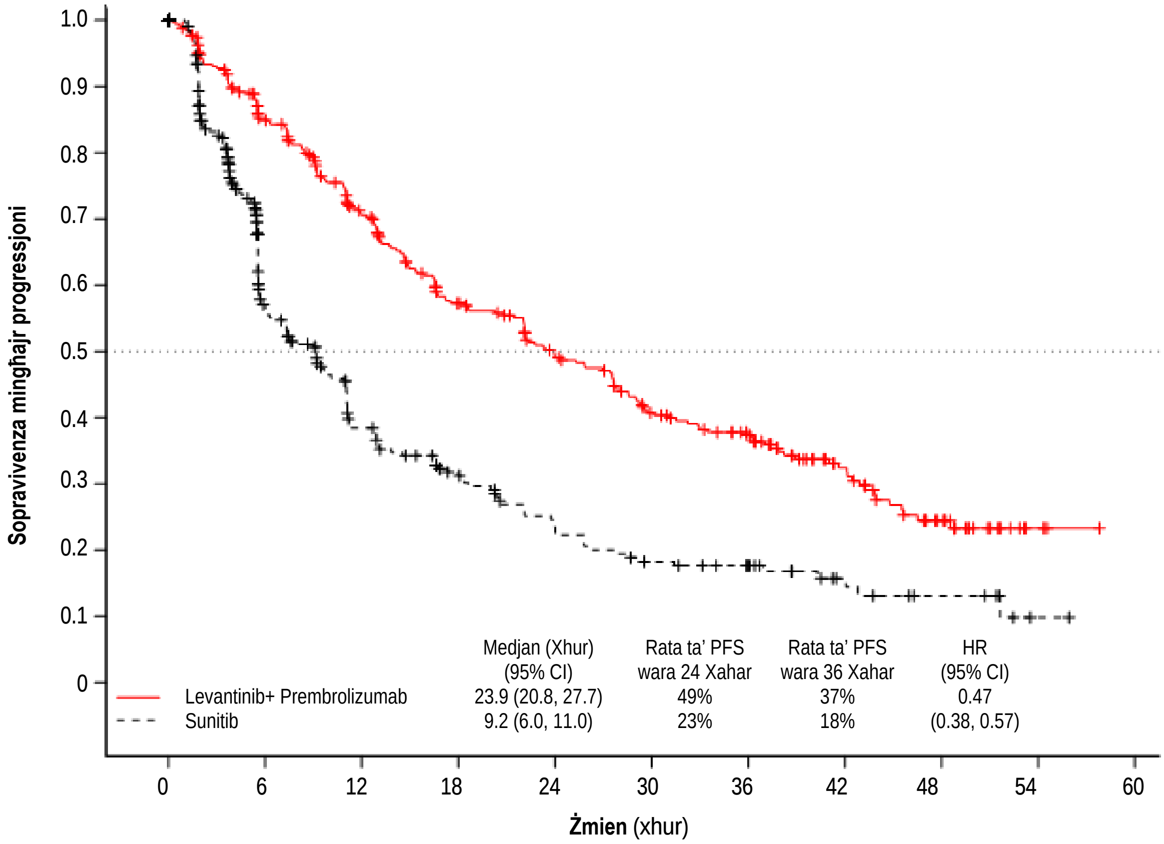
L-analiżi tal-OS finali ma kinitx aġġustata biex tqis it-terapiji sussegwenti, b'195/357 (54.6%) pazjent fil-grupp ta' sunitinib u 56/355 (15.8%) pazjent fil-grupp ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab li rċevew terapija kontra PD-1/PD-L1 sussegwenti.

Tabella 5 Riżultati tal-Effikaċja f'Karċinoma taċ-Ċelluli tal-Kliewi skont l-IRC fi CLEAR

	Lenvatinib 20 mg flimkien ma' Pembrolizumab 200 mg N = 355	**Sunitinib 50 mg N = 357**
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS)*		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	207 (58%)	214 (60%)
PFS medjana f'xhur (95% CI)[a]	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)[b, c]	0.47 (0.38, 0.57)	
Valur *P*[c]	< 0.0001	
Sopravivenza Globali (OS)		
Numru ta' mwiet, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
OS medjana f'xhur (95% CI)[a]	53.7 (48.7, NE)	54.3 (40.9, NE)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)[b, c]	0.79 (0.63, 0.99)	
Valur *P*[c]	0.0424	
Rata ta' Rispons Oġġettiv (Ikkonfermat)		
Rata ta' rispons oġġettiv, n (%)	253 (71.3%)	131 (36.7%)
(95% CI)	(66.6, 76.0)	(31.7, 41.7)
Għadd ta' risponsi sħaħ (CR), n (%)	65 (18.3%)	17 (4.8%)
Għadd ta' risponsi parzjali (PR), n (%)	188 (53.0%)	114 (32%)
Valur *P*[d]	< 0.0001	
Tul tar-Rispons[a]		
Medjan f'xhur (medda)	26.7 (1.64+, 55.92+)	14.7 (1.64+, 54.08+)

Il-valutazzjonijiet tat-tumur kienu bbażati fuq RECIST 1.1; ir-risposti kkonfermati biss huma inklużi għall-ORR.
Data sa meta nġabret id-*data* (DCO, Data cutoff date) = 31 ta' Lulju 2022
CI = intervall ta' kunfidenza; NE = Ma tistax tittieħed stima
* L-analiżi primarja tal-PFS kienet tinkludi ċensura għal trattament ġdid kontra l-kanċer. Ir-riżultati għall-PFS bi u mingħajr ċensura għal trattament ġdid kontra l-kanċer kienu konsistenti.
a Il-kwartili huma stmati bil-metodu Kaplan-Meier.
b Il-proporzjon ta' periklu huwa bbażat fuq Mudell tal-Perikli Proporzjonali Cox li jinkludi l-grupp ta' trattament bħala fattur; il-metodu Efron jintuża għal riżultati ndaqs.
c Stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (Reġjun 1: L-Ewropa tal-Punent u l-Amerka ta' Fuq, Reġjun 2: Il-Bqija tad-Dinja) u l-gruppi pronjostiċi ta' MSKCC (riskju favorevoli, intermedju u fqir) fl-IxRS. Il-valur *P* nominali fuq żewġ naħat huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat.
d Il-valur *P* nominali fuq żewġ naħat huwa bbażat fuq it-test stratifikat Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). Fl-analiżi finali preċedenti speċifikata minn qabel tal-ORR (medjan taż-żmien ta' segwitu ta' 17.3 xhur), inkisbet superjorità statistikament sinifikanti għal ORR meta lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab jitqabbel ma' sunitinib (proporzjon ta' probabbiltà: 3.84 (95% CI: 2.81, 5.26), valur *P* < 0.0001).

Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier għas-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni fi CLEAR*



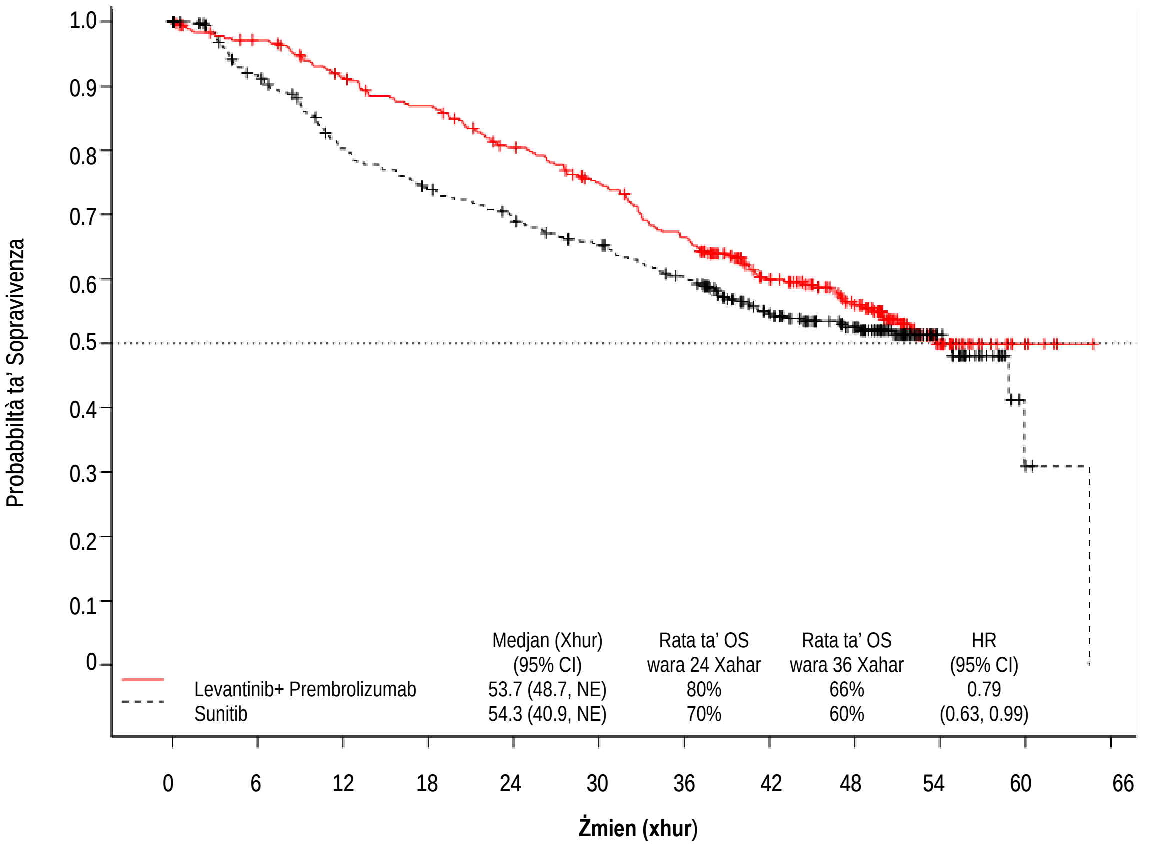
Numru ta' individwi f'riskju:

Levantinib+ Prembrolizumab	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

DCO: 31 ta' Lulju 2022

*Abbażi ta' analiżi aġġornata tal-PFS imwettqa fiż-żmien tal-analiżi tal-OS finali speċifikata mill-protokoll.

Figura 2 Kurvi Kaplan-Meier għas-Sopravivenza Globali fi CLEAR*



Numru ta' **individwi f'riskju:**

Levantinib+ Prembrolizumab	355	338	313	296	269	245	216	158	177	34	5	0
Sunitib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

NE = ma tistax tittieħed stima.
DCO: 31 ta' Lulju 2022
*Abbażi ta' analiżi tal-OS finali speċifikata mill-protokoll

L-istudju CLEAR ma kienx mgħammar biex jevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individwali. Tabella 6 tiġbor fil-qosor il-miżuri tal-effikaċja skont il-grupp pronjostiku ta' MSKCC abbażi tal-analiżi tal-OS finali waqt segwitu medjan ta' 49.4 xhur.

Tabella 6 Riżultati tal-Effikaċja fi CLEAR skont il-Grupp Pronjostiku ta' MSKCC

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355)		**Sunitinib (N = 357)**		**Lenvatinib + Pembrolizumab kontra Sunitinib**
	Numru ta' Pazjenti	**Numru ta' Avvenimenti**	**Numru ta' Pazjenti**	**Numru ta' Avvenimenti**	
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS) skont l-IRC[a]					**PFS HR (95% CI)**
Favorevoli	96	56	97	65	0.46 (0.32, 0.67)
Intermedju	227	129	228	130	0.51 (0.40, 0.65)
Fqir	32	22	32	19	0.18 (0.08, 0.42)

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355)		**Sunitinib (N = 357)**		**Lenvatinib + Pembrolizumab kontra Sunitinib**
Sopravivenza Globali (OS)[a]					**OS HR (95% CI)**
Favorevoli	96	27	97	31	0.89 (0.53, 1.50)
Intermedju	227	104	228	108	0.81 (0.62, 1.06)
Fqir	32	18	32	20	0.59 (0.31, 1.12)

[a] Segwitu medjan ta' 49.4 xhur (Data sa meta ngħabret id-*data* - 31 ta' Lulju 2022)

Studju ta' Fażi 2 open-label u ta' grupp wieħed

Hija disponibbli *data* addizzjonali mill-istudju ta' Fażi 2, open-label u ta' grupp wieħed KEYNOTE-B61 ta' lenvatinib (20 mg darba kuljum) flimkien ma' pembrolizumab (400 mg kull 6 ġimgħat) għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'RCC avvanzat jew metastatiku b'istoloġija taċ-ċelluli mhux ċari (n = 158), inklużi 59% papillari, 18% kromofobi, 4% traslokazzjoni, 1% medullari, 13% mhux ikklassifikati, u 6% oħrajn. L-ORR kienet ta' 50.6% (95% CI (42.6, 58.7)), u t-tul medjan tar-rispons kien ta' 19.5 xahar (95% CI 15.3, NR).

Trattament tat-tieni għażla ta' pazjenti b'RCC (flimkien ma' everolimus)

Twettaq Studju 205, prova multiċentrika, li fiha l-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, biex tistabbilixxi s-sigurtà u l-effikaċja ta' lenvatinib mogħti waħdu jew flimkien ma' everolimus f'pazjenti b'RCC avvanzat jew metastatiku, li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni. L-istudju kien jikkonsisti minn sejba ta' doża ta' Fażi 1b u porzjon ta' Fażi 2. Il-porzjon ta' Fażi 1b kien jinkludi 11-il pazjent li rċivew il-kombinazzjoni ta' 18 mg ta' lenvatinib flimkien ma' 5 mg ta' everolimus. Il-porzjon ta' Fażi 2 irreġistra total ta' 153 pazjent b'RCC avvanzat jew metastatiku li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni wara trattament waħda fil-passat b'VEGF immirat. Total ta' 62 pazjent irċivew il-kombinazzjoni ta' lenvatinib u everolimus fid-doża rakkomandata. Il-pazjenti kienu meħtieġa, fost l-oħrajn, li jkollhom konferma istoloġika ta' RCC predominanti taċ-ċelluli ċari, evidenza radjografika ta' progressjoni tal-marda skont RECIST 1.1, terapija waħda fil-passat b'VEGF immirat, u Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) ta' 0 jew 1.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali f'wieħed mit-3 partijiet tal-istudju: 18 mg ta' lenvatinib flimkien ma' 5 mg ta' everolimus, 24 mg ta' lenvatinib jew 10 mg ta' everolimus bl-użu ta' proporzjon ta' 1:1:1. Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-livell ta' emoglobina (≤13 g/dL vs. >13 g/dL għall-irġiel, u ≤11.5 g/dL vs >11.5 g/dL għan-nisa) u calcium fis-serum ikkoreġut (≥10 mg/dL vs. <10 mg/dL) Il-medjan tad-doża medja ta' kuljum fil-parti tal-istudju dwar il-kombinazzjoni f'kull pazjent kien ta' 13.5 mg ta' lenvatinib (75.0% tad-doża intenzjonata ta' 18 mg) u 4.7 mg ta' everolimus (93.6% tad-doża intenzjonata ta' 5 mg).Il-livell tad-doża finali fil-parti tal-istudju dwar il-kombinazzjoni tad-doża kien ta' 18 mg għal 29% tal-pazjenti, 14 mg għal 31% tal-pazjenti, 10 mg għal 23% tal-pazjenti, 8 mg għal 16% tal-pazjenti u 4 mg għal 2% tal-pazjenti.

Mill-153 pazjent allokati b'mod każwali, 73% kienu rġiel, l-età medjana kienet ta' 61 sena, 37% kellhom 65 sena jew aktar, 7% kellhom 75 sena jew aktar, u 97% kienu Kawkasi. Il-metastasi kienet preżenti f'95% tal-pazjenti, u mard avvanzat li ma jistax jitneħħa permezz ta' operazzjoni kien preżenti f'5%. Il-pazjenti kollha kellhom ECOG PS fil-linja bażi jew ta' 0 (55%) jew ta' 1 (45%), b'distribuzzjoni simili fit-3 gruppi ta' trattament. Riskju ta' pronjosi batuta ta' Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ġie osservat f'39% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus, 44% fil-parti tal-istudju dwar lenvatinib u 38% fil-parti tal-istudju dwar everolimus. Riskju ta' pronjosi batuta ta' International mRCC Database Consortium (IMDC) ġie osservat f'20% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus, 23% fil-parti tal-istudju dwar lenvatinib, u 24% fil-parti tal-istudju dwar everolimus. Iż-żmien medjan mid-dijanjosi sal-ewwel doża kien ta' 32 xahar fil-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus, u 33 xahar fil-fil-parti tal-istudju dwar dwar lenvatinib, u 26 xahar fil-parti tal-istudju dwar everolimus. Il-pazjenti kollha kienu ġew ttratti b'1 inibitur ta' VEGF fil-passat; 65% b'sunitinib, 23% b'pazopanib, 4% b'tivozanib, 3% b'bevacizumab, u 2% kull wieħed b'sorafenib jew b'axitinib.

Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja primarja, ibbażat fuq rispons tat-tumur evalwat mill-investigatur, kien PFS tal-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus, kontra l-parti tal-istudju dwar everolimus, u tal-parti tal-istudju dwar lenvatinib kontra l-parti tal-istudju dwar everolimus. Kejl ieħor tar-riżultat tal-effikaċja kien jinkludi OS u ORR evalwat mill-investigatur. L-evalwazzjonijiet tat-tumuri ġew evalwati skont RECIST 1.1.

Il-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus wriet titjib statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti fil-PFS meta mqabbel mal-parti tal-istudju dwar everolimus (ara Tabella 7 u Figura 3). Ibbażat fuq ir-riżultati ta' analiżi esploratorja post-hoc f'numru limitat ta' pazjenti f'kull sottogrupp, ġie osservat effett pożittiv fuq PFS irrispettivament minn liema terapija mmirata VEGF intużat fil-passat: sunitinib (Proporzjon ta' periklu [HR] = 0.356 [95% CI: 0.188, 0.674] jew terapiji oħrajn (HR = 0.350 [95% CI: 0.148, 0.828]). Il-parti tal-istudju dwar lenvatinib uriet wkoll titjib fil-PFS meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar everolimus. Is-sopravivenza globali kienet itwal fil-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus (ara Tabella 7 u Figura 4). L-istudju ma kellux il-potenza neċessarja għall-analiżi ta' OS.

L-effett tat-trattament tal-kombinazzjoni fuq PFS u ORR kien appoġġjat ukoll minn reviżjoni blinded indipendenti retrospettiva post-hoc tal-iscans. Il-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus uriet titjib statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti fil-PFS meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar everolimus. Ir-riżultati għal ORR kienu konsistenti ma' dawk tal-evalwazzjonijiet tal-investigaturi, 35.3% fil-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus, b'rispons komplet wieħed u 17-il rispons parzjali; l-ebda pazjent ma kellu rispons oġġettiv fil-parti tal-istudju dwar everolimus (P < 0.0001) favur il-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus.

Tabella 7 Riżultati tal-effikaċja wara terapija mmirata waħda preċedenti ta' VEGF fi Studju 205 dwar RCC

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Sopravivenza Ħielsa mill-Progressjoni (PFS)[a] minn evalwazzjoni tal-investigatur			
PFS medjan f'xhur (95% CI)	14.6 (5.9, 20.1)	7.4 (5.6, 10.2)	5.5 (3.5, 7.1)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)[b] lenvatinib + everolimus vs everolimus	0.40 (0.24, 0.67)	-	-
Valur *P* lenvatinib + everolimus vs everolimus	0.0005	-	-
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS)[a] minn reviżjoni indipendenti retrospettiva post-hoc			
PFS medjan f'xhur (95% CI)	12.8 (7.4, 17.5)	9.0 (5.6, 10.2)	5.6 (3.6, 9.3)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)[b] lenvatinib + everolimus vs everolimus	0.45 (0.26, 0.79)	-	-
Valur *P* lenvatinib + everolimus vs everolimus	0.003	-	-
Sopravivenza Totali[c]			
Numru ta' mwiet, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
OS medjan f'xhur (95% CI)	25.5 (16.4, 32.1)	19.1 (13.6, 26.2)	15.4 (11.8, 20.6)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)[b] lenvatinib + everolimus vs everolimus	0.59 (0.36, 0.97)	-	-

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Rata ta' Rispons Oġġettiv n (%) minn evalwazzjoni tal-investigatur			
Risponsi sħaħ	1 (2)	0	0
Risponsi parzjali	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Rata ta' Rispons Oġġettiv	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Marda stabbli	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Tul ta' rispons, xhur, medjan (95% CI)	13.0 (3.7, NE)	7.5 (3.8, NE)	8.5 (7.5, 9.4)

L-evalwazzjoni tat-tumur kienet ibbażata fuq kriterji ta' RECIST 1.1. Data sa meta ngħabret id-*data* = 13 ta' Ġunju, 2014
Il-perċentwali huma bbażati fuq in-numru totali ta' pazjenti fis-Sett ta' Analiżi Sħiħa fil-grupp rilevanti ta' trattament.
CI = intervall ta' kunfidenza; NE = mhux estimabbli
[a]Point estimates huma bbażati fuq il-metodu Kaplan-Meier, u n-95% CIs huma bbażati fuq il-Greenwood formula bl-użu ta' log-log transformation.
[b]Proporzjon ta' periklu stratifikat hu bbażat fuq il-mudell tar-rigressjoni Cox stratifikat, li jinkludu t-trattament bħala fattur kovarjat, u l-emoglobina u l-calcium fis-serum ikkoreġut bħala strata. Il-metodu Efron intuża għall-korrezzjoni għal avvenimenti marbuta.
[c]Data sa meta ngħabret id-*data* = 31 ta' Lulju, 2015

Figura 3: Kaplan-Meier Plot ta' Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (Stima tal-Investigatur)

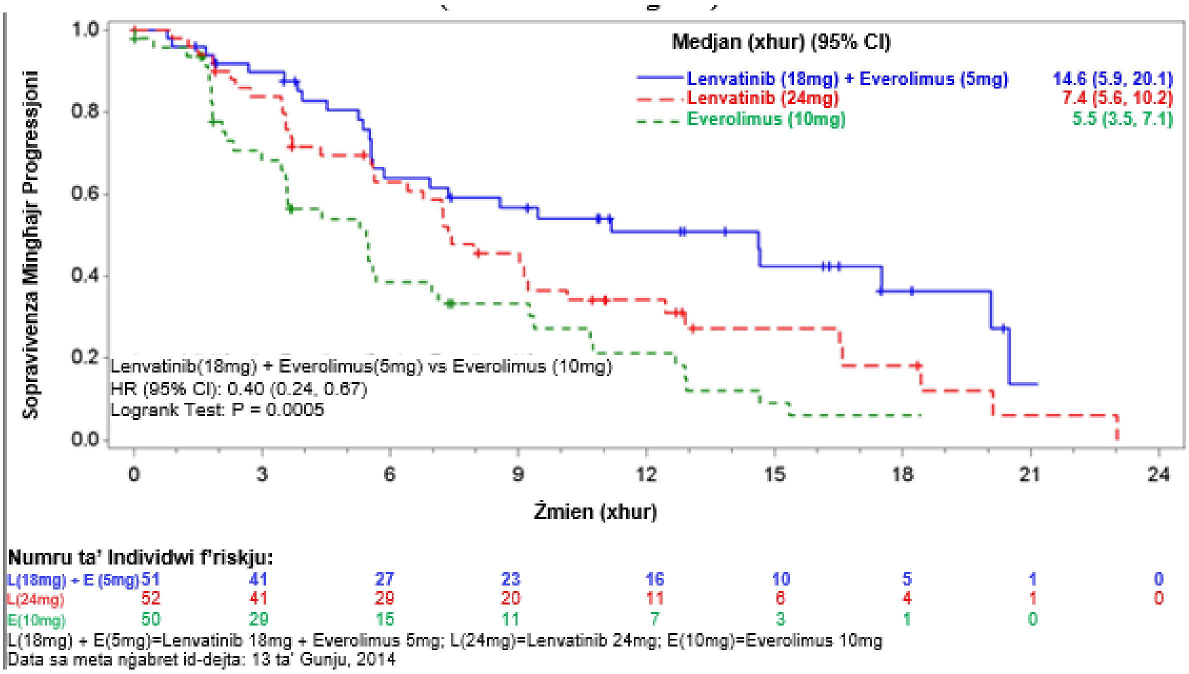
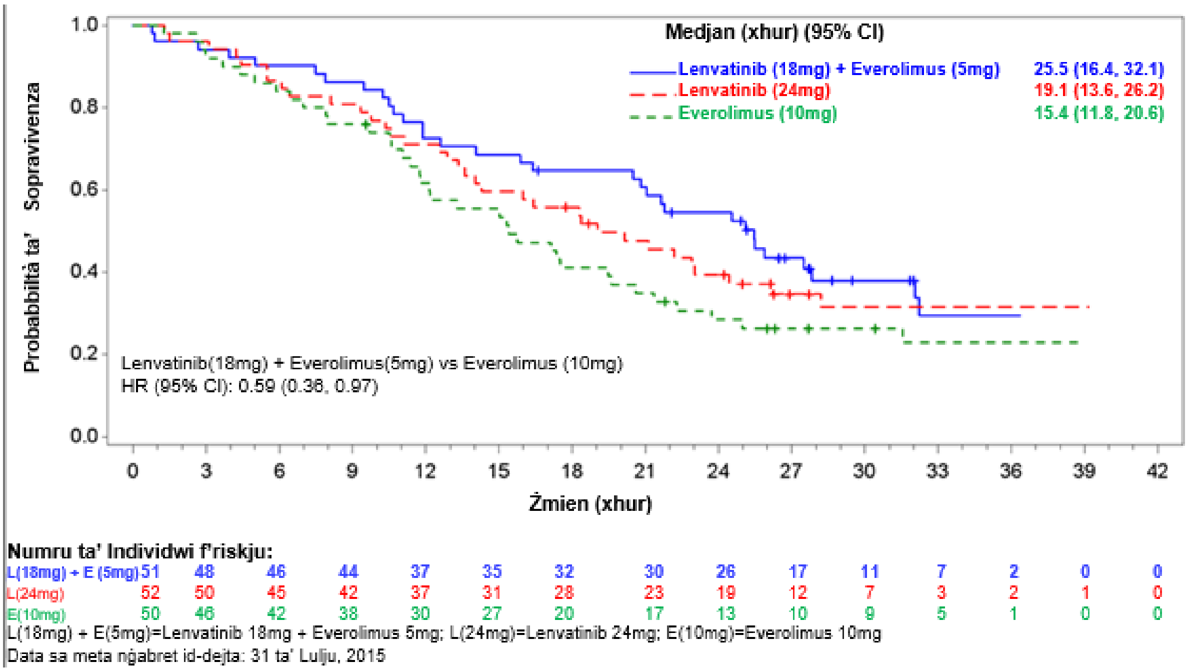


Figura 4: Kaplan-Meier Plot ta' Sopravivenza Globali



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'lenvatinib f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi (RCC, renal cell carcinoma) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Studji pedjatriċi

L-effikaċja ta' lenvatinib ġiet evalwata iżda ma ġietx stabbilita f'żewġ studji open-label (għal aktar informazzjoni pedjatrika ara wkoll sezzjoni 5.1 tal-SmPC ta' Lenvima):

Studju 216 kien studju ta' Fażi 1/2 multiċentriku, open-label u ta' grupp wieħed biex jiġu ddeterminati s-sigurtà, it-tollerabilità, u l-attività kontra t-tumur ta' lenvatinib mogħti flimkien ma' everolimus f'pazjenti pedjatriċi (u adulti żgħażagħ li għandhom $\leq$ 21 sena) b'tumuri malinni solidi rikaduti jew refrattarji, inklużi tumuri tas-CNS. Total ta' 64 pazjent ġew irreġistrati u ttrattati. Fil-Fażi 1 (is-sejba tad-doża ta' kombinazzjoni), 23 pazjent ġew irreġistrati u ttrattati: 5 fil-Livell ta' Doża –1 (lenvatinib 8 mg/m^2 u everolimus 3 mg/m^2) u 18 fil-Livell ta' Doża 1 (lenvatinib 11 mg/m^2 u everolimus 3 mg/m^2). Id-doża rakkomandata (RD, *recommended dose*) tal-kombinazzjoni kienet lenvatinib 11 mg/m^2 u everolimus 3 mg/m^2, meħuda darba kuljum. Fil-Fażi 2 (espansjoni tal-kombinazzjoni), 41 pazjent ġew irreġistrati u ttrattati bl-RD fil-koorti li ġejjin: Sarkoma ta' Ewing (EWS, n = 10), Rabdomijosarkoma (RMS, n = 20), u Glijoma ta' grad għoli (HGG, n = 11). Il-kejl primarju tar-riżultat tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) f'Ġimgħa 16 f'pazjenti evalwabbli abbażi tal-evalwazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1 jew RANO (għal pazjenti b'HGG). Ma kien hemm l-ebda rispons oġġettiv osservat fil-koorti ta' EWS u HGG; ġew osservati 2 reazzjonijiet parzjali (PRs, *partial reactions*) fil-koorti ta' RMS għal ORR f'Ġimgħa 16 ta' 10% (95% CI: 1.2, 31.7).

Studju 231 huwa studju ta' Fażi 2 fuq diversi mard differenti (*basket study*), multiċentriku u open-label biex jevalwa l-attività kontra t-tumur u s-sigurtà ta' lenvatinib fi tfal, adolexxenti, u adulti żgħażagħ li għandhom bejn 2 u $\leq$ 21 sena b'tumuri malinni solidi rikaduti jew refrattarji, inklużi EWS, RMS, u HGG. Total ta' 127 pazjent ġew irreġistrati u ttrattati bl-RD ta' lenvatinib (14 mg/m^2) fil-koorti li ġejjin: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8), u tumuri solidi oħra (n = 9 kull wieħed għal glijoma tal-linja tan-nofs diffuża, medulloblastoma, u ependimoma; it-tumuri solidi l-oħra kollha

n = 66). Il-kejl primarju tar-riżultat tal-effikaċja kien l-ORR f'Ġimgħa 16 f'pazjenti evalwabbli abbażi tal-evalwazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1 jew RANO (għal pazjenti b'HGG). Ma kien hemm l-ebda rispons oġġettiv osservat f'pazjenti b'HGG, glijoma tal-linja tan-nofs diffuża, medulloblastoma, jew ependimoma. Żewġ PRs ġew osservati kemm fil-koorti ta' EWS kif ukoll ta' RMS għal ORR f'Ġimgħa 16 ta' 22.2% (95% CI: 2.8, 60.0) u 11.8% (95% CI: 1.5, 36.4), rispettivament. Ħames PRs (f'pazjenti b'sarkoma sinovjali [n = 2], emanġjoendoteljoma kaposiform [n = 1], nefroblastoma tat-tumur ta' Wilms [n = 1], u karċinoma taċ-ċelluli ċari [n = 1]) ġew osservati fost it-tumuri solidi l-oħra kollha għal ORR f'Ġimgħa 16 ta' 7.7% (95% CI: 2.5, 17.0).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Parametri farmakokinetiċi ta' lenvatinib ġew studjati f'individwi adulti b'saħħithom, f'individwi adulti b'indeboliment tal-fwied, indeboliment tal-kliewi, u tumuri solidi.

<u>Assorbiment</u>

Lenvatinib jiġi assorbit malajr wara l-għoti orali, bit-t_{max} li tipikament tiġi osservata minn siegħa sa 4 igħat wara l-għoti tad-doża. L-ikel ma jaffettwax il-grad tal-assorbiment, iżda jnaqqas ir-rata ta' assorbiment. Meta jingħata mal-ikel lil individwi b'saħħithom, l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jittardjaw b'sagħtejn. Il-bijodisponibilità assoluta ma ġietx stabbilita fil-bnedmin; madankollu, *data* minn studju dwar il-massa-bilanċ jissuġġerixxi li hi ta' madwar 85%.

<u>Distribuzzjoni</u>

It-twaħħil *in vitro* ta' lenvatinib mal-proteini tal-plażma tal-bniedem hu għoli, u kien ivarja minn 98% sa 99% (0.3 - 30 µg/mL, mesilate). Dan it-twaħħil kien l-aktar mal-albumina, bi twaħħil minuri ma' α1-acid glycoprotein u γ-globulin. Twaħħil simili mal-proteini tal-plażma (97% sa 99%) mingħajr dipendenzi fuq il-konċentrazzjonijiet ta' lenvatinib (0.2 sa 1.2 µg/mL) kien osservat fil-plażma minn individwi b'indeboliment tal-fwied, b'indeboliment tal-kliewi, u individwi ppariġġati f'saħħithom. *In vitro,* il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' lenvatinib fid-demm u fil-plażma varja minn 0.589 sa 0.608 (0.1 - 10 µg/mL, mesilate).

Studji *in vitro* jindikaw li lenvatinib hu substrat għal P-gp u BCRP. Lenvatinib juri attivitajiet inibitorji minimi jew l-ebda attivitajiet inibitorji lejn attivitajiet tat-trasport medjati minn P-gp u medjati minn BCRP. Bl-istess mod, ma ġiet osservat l-ebda induzzjoni tal-espressjoni P-gp mRNA. Lenvatinib mhuwiex substrat għal OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, jew il-BSEP. F'cytosol tal-fwied uman, lenvatinib ma inibixxix l-attività ta' oxidase aldeide.

Fil-pazjenti, il-volum apparenti medjan tad-distribuzzjoni (Vz/F) tal-ewwel doża varja minn 50.5 L sa 92 L u kien ġeneralment konsistenti fil-gruppi kollha tad-doża minn 3.2 mg sa 32 mg. Il-volum apparenti medjan analogu tad-distribuzzjoni fl-istat fiss (Vz/FSS) kien ukoll ġeneralment konsistenti u varja minn 43.2 L sa 121 L.

<u>Bijotrasformazzjoni</u>

In vitro, ċitokrom P450 3A4 intwera bħala l-isoforma predominanti (>80%) involuta fil-metaboliżmu medjat minn P450 ta' lenvatinib. Madankollu, *data in vivo* indikat li passaġġi mhux medjati minn P450 ikkontribwew għal porzjon sinifikanti tal-metaboliżmu globali ta' lenvatinib. Konsegwentement, *in vivo,* indutturi u inibituri ta' CYP 3A4 kellhom effett minimu fuq l-esponiment ta' lenvatinib (ara sezzjoni 4.5).

F'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, il-forma demethylated ta' lenvatinib (M2) ġiet identifikata bħala l-metabolit ewlieni. M2' u M3', il-metaboliti maġġuri fl-ippurgar tal-bniedem, ġew iffurmati minn M2 u lenvatinib, rispettivament, minn aldehyde oxidase.

F'kampjuni tal-plażma miġbura sa 24 siegħa wara l-għoti, lenvatinib ammonta għal 97% tar-radjuattività f'radjukromatogrammi tal-plażma, filwaqt li l-metabolit M2 ammonta għal 2.5%

addizzjonali. Ibbażat fuq l-$AUC_{(0-inf)}$, lenvatinib ammonta għal 60% u 64% tar-radjuattività totali fil-plażma u fid-demm, rispettivament.

Data minn studju dwar il-bilanċ tal-massa fil-bniedem u l-eliminazzjoni tindika li lenvatinib jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bniedem. Il-passaġġi metaboliċi ewlenin fil-bnedmin ġew identifikati bħala ossidazzjoni minn aldehyde oxidase, demethylation permezz ta' CYP3A4, konjugazzjoni ta' glutathione bl-eliminazzjoni tal-grupp O-aryl (chlorophenyl moiety), u kombinazzjonijiet ta' dawn il-passaġġi segwiti minn bijotrasformazzjonijiet addizzjonali (eż, glukuronidazzjoni, idrolisi tal-glutathione moiety, degradazzjoni tas-cysteine moiety, u arranġament mill-ġdid intramolekulari tal-konjugati cysteinylglycine u cysteine, b'dimerizzazzjoni sussegwenti. Dawn ir-rotot metaboliċi *in vivo* jallinjaw mad-*data* pprovduta fl-istudji *in vitro* bl-użu ta' bijomaterjali umani.

Studji dwar it-trasportaturi in vitro

Jekk jogħġbok ara sezzjoni tad-distribuzzjoni.

Eliminazzjoni

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma jonqsu b'mod biesponenzjali wara s-C_{max}. Il-medja tal-half-life esponenzjali terminali ta' lenvatinib hi ta' madwar 28 siegħa.

Wara l-għoti ta' lenvatinib radjutikkettat lil 6 pazjenti b'tumuri solidi, madwar żewġ terzi u kwart tar-radjutikketta ġew eliminati fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Il-metabolit M3 kien l-analit predominanti fl-ippurgar (~17% tad-doża), segwit minn M2' (~11% tad-doża) u M2 (~4.4 tad-doża).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Proporzjonalità u akkumulazzjoni tad-doża

F'pazjenti b'tumuri solidi li ngħataw dożi waħidhom u multipli ta' lenvatinib darba kuljum, l-esponiment għal lenvatinib (C_{max} uAUC) żdied fi proporzjon dirett għad-doża mogħtija fuq il-medda ta' 3.2 sa 32 mg darba kuljum.

Lenvatinib juri akkumulazzjoni minima fl-istat fiss. Fuq din il-medda, l-indiċi ta' akkumulazzjoni medjan (Rac) varja minn 0.96 (20 mg) sa 1.54 (6.4 mg).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' lenvatinib wara doża waħda ta' 10 mg ġiet evalwata f'6 individwi, li kull wieħed minnhom kellu indeboliment ħafif u moderat tal-fwied (Child-Pugh A u Child-Pugh B, rispettivament). Doża ta' 5 mg ġiet evalwata f'6 individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C). Tmien individwi b'saħħithom, li ġew imqabbla demografikament, servew bħala kontrolli u rċivew doża ta' 10 mg. Il-half-life medjana kienet komparabbli f'individwi b'indeboliment ħafif, moderat, u sever tal-fwied, kif ukoll f'dawk b'funzjoni normali tal-fwied, u varjat minn 26 siegħa sa 31 siegħa. Il-perċentwali tad-doża ta' lenvatinib li tneħħiet fl-awrina kienet baxxa fil-koorti kollha (<2.16% fil-koorti kollha tat-trattament).

L-esponiment għal lenvatinib, ibbażat fuq $AUC_{(0-t)}$ u *data* dwar $AUC_{(0-inf)}$, kien ta' 119%, 107%, u 180% tan-normal għal individwi b'indeboliment ħafif, moderat, u sever tal-fwied, rispettivament. Ġie determinat li twaħħil tal-proteina tal-plażma fil-plażma f'individwi b'indeboliment tal-fwied kien simili għall-individwi b'saħħithom imqabbla rispettivi u ma ġiet osservata l-ebda dipendenza fuq il-konċentrazzjoni. Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' lenvatinib wara doża waħda ta' 24 mg ġiet evalwata f'6 individwi, li kull wieħed minnhom kellu indeboliment ħafif, moderat, u sever tal-kliewi, u pparaguna tmien individwi b'saħħithom, li ġew imqabbla demografikament. Individwi b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju ma ġewx studjati.

L-esponiment għal lenvatinib, ibbażat fuq *data* dwar $AUC_{(0\text{-inf})}$ kien ta' 101%, 90%, u 122% tan-normal għal individwi b'indeboliment ħafif, moderat, u sever tal-kliewi, rispettivament. Ġie determinat li twaħħil tal-proteina tal-plażma fil-plażma f'individwi b'indeboliment tal-kliewi kien simili għall-individwi b'saħħithom imqabbla rispettivi u ma ġiet osservata l-ebda dipendenza fuq il-konċentrazzjoni. Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ.

Età, sess tal-persuna, piż, oriġini etnika

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti li kienu qed jirċievu sa 24 mg lenvatinib darba kuljum, l-età, is-sess tal-persuna, il-piż, u r-razza (Ġappuniżi vs. razza oħra, Kawkasi vs oħrajn), ma kellhom l-ebda effetti sinifikanti fuq it-tneħħija (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn sentejn u 12-il sena, li kienet tinkludi *data* minn 3 pazjenti pedjatriċi b'età ta' sentejn sa < 3 snin, 28 pazjent pedjatriku b'età ta' ≥ 3 sa < 6 snin u 89 pazjent pedjatriku b'età ta' 6 sa ≤ 12-il sena fil-programm pedjatriku ta' lenvatinib, it-tneħħija oral ta' lenvatinib (CL/F) kienet affettwata mill-piż tal-ġisem iżda mhux mill-età. Il-livelli ta' esponiment imbassra f'termini tal-erja taħt il-kurva fi stat fiss (AUCss, *area under the cruve at steady-state*) f'pazjenti pedjatriċi li rċivew 14 mg/m^2 kienu komparabbli ma' dawk f'pazjenti adulti li rċivew doża fissa ta' 24 mg. F'dawn l-istudji, ma kien hemm l-ebda differenza apparenti fil-farmakokinetika tas-sustanza attiva lenvatinib fost it-tfal (2 – 12-il sena), l-adolexxenti, u l-adulti żgħażagħ bit-tipi ta' tumuri studjati, iżda d-*data* fit-tfal hija relattivament limitata biex jinsiltu konklużjonijiet definiti (ara sezzjoni 4.2).

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

Fl-istudji dwar it-tossiċità ta' dożi ripetuti (sa 39 ġimgħa), lenvatinib ikkawża tibdil tossikoloġiku f'diversi organi u tessuti, relatat mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' lenvatinib, li jinkludu glomerulopatija, ipoċellularità testikulari, atresija follikulari tal-ovarji, tibdil gastrointestinali, tibdil fl-għadam, bidliet fl-adrenali (firien u klieb), u leżjonijiet arterjali (nekrożi fibrinojde arterjali, diġenerazzjoni medjali, jew emorraġija) fil-firien, klieb u xadini cynomolgus. Livelli għoljin ta' transaminase assoċjati ma' sinjali ta' epatotossiċità, ġew osservati wkoll fil-firien, klieb u xadini. Ir-riversibbiltà tat-tibdil tossikoloġiku ġiet osservata fit-tmiem tal-perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat fl-ispeċi kollha tal-annimali investigati.

Ġenotossiċità

Lenvatinib ma kienx ġenotossiku.

Ma sarux studji b'lenvatinib dwar il-karċinoġeneċità.

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

Ma saru l-ebda studji speċifiċi b'lenvatinib fl-annimali biex jevalwaw l-effett fuq il-fertilità. Madankollu, ġie osservat tibdil testikulari (ipoċellularità tal-epitelju seminiferu) u tibdil fl-ovarji (atreżija follikulari) fi studji dwar it-tossiċità b'dożi ripetuti f'annimali f'esponimenti ta' 11 sa 15-il darba (firien) jew 0.6 sa 7 darbiet (xadini) tal-esponiment kliniku antiċipat (ibbażat fuq l-AUC) fid-doża massima ttollerata fil-bniedem. Dawn ir-riżultati kienu riversibbli fit-tmiem tal-perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat.

L-għoti ta' lenvatinib matul l-organoġenesi, irriżulta f'embrijoletalità u teratoġeniċità fil-firien (anomaliji esterni u skeletriċi tal-fetu) f'livelli ta' esponiment taħt l-esponiment kliniku (ibbażat fuq l-AUC) fid-doża massima ttollerata fil-bniedem, u fil-fniek (anomaliji esterni, vixxerali jew skeletriċi tal-fetu) ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem; mg/m^2 fid-doża massima ttollerata fil-bniedem. Dawn ir-riżultati jindikaw li lenvatinib għandu potenzjal teratoġeniku, li x'aktarx hu relatat mal-attività farmakoloġika ta' lenvatinib bħala aġent antianġjoġeniku.

Lenvatinib u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib tal-firien.

Studji dwar it-tossiċità f'annimali ġuvenili

Il-mortalità kienet it-tossiċità li tillimita d-doża f'firien ġuvenili li fihom, id-dożaġġ inbeda f'jum wara t-twelid (PND - postnatal day) 7 jew PND21, u ġiet osservata f'esponimenti li kienu rispettivament 125 jew 12-il darba aktar baxxi meta mqabbla mal-esponiment li fih il-mortalità ġiet osservata f'firien adulti, li jissuġġerixxi sensittività dejjem tiżdied għat-tossiċità b'età dejjem tonqos. Għalhekk, il-mortalità tista' tiġi attribwita għal kumplikazzjonijiet relatati ma' leżjonijiet duwodenali primarji b'kontribut possibbli minn tossiċitajiet addizzjonali f'organi fil-mira immaturi.

It-tossiċità ta' lenvatinib kienet aktar prominenti f'firien iżgħar (dożaġġ mibdi f'PND7) meta mqabbla ma' dawk bid-dożaġġ mibdi f'PND21 u l-mortalità u xi tossiċitajiet ġew osservati aktar kmieni fil-firien ġuvenili f'doża ta' 10 mg/kg meta mqabbla ma' firien adulti li ngħataw l-istess livell ta' doża. Dewmien fit-tkabbir, dewmien sekondarju tal-iżvilupp fiżiku, u leżjonijiet attribwibbli għal effetti farmakoloġiċi (incisors, femur [plates tat-tkabbir epiphyseal], kliewi, adrenali, u duwodenu) ġew osservati wkoll fil-firien ġuvenili.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

Calcium carbonate
Mannitol
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Low-substituted hydroxypropylcellulose
Talc

Qoxra tal-kapsula

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)

Linka tal-istampar

Shellac
Black iron oxide (E172)
Potassium hydroxide
Propylene glycol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

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

Folji tal-polyamide/Aluminium /PVC/Aluminium li fihom 10 kapsuli. Kull pakkett fih 30, 60 jew 90 kapsula iebsa. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Persuni li jieħdu ħsieb il-pazjent m'għandhomx jiftħu l-kapsula, sabiex jevitaw esponiment ripetut għall-kontenut tal-kapsula.

Preparazzjoni u għoti tas-suspensjoni:

- Is-suspensjoni tista' tiġi ppreparata bl-ilma, bil-meraq tat-tuffieħ, jew bil-ħalib. Jekk tingħata permezz ta' tubu tal-ikel, is-suspensjoni għandha tiġi ppreparata bl-ilma.
- Poġġi l-kapsula/i li jikkorrispondu għad-doża preskritta (sa 5 kapsuli) f'kontenitur żgħir (li jesa' madwar 20 mL (4 kuċċarini)) jew siringa orali (20 mL); taqsamx u tgħaffiġx il-kapsuli.
- Żid 3 mL ta' likwidu mal-kontenitur jew is-siringa orali. Stenna 10 minuti sakemm il-qoxra tal-kapsula (il-wiċċ ta' barra) tinħall, imbagħad ħawwad jew heżżeż it-taħlita għal 3 minuti sakemm il-kapsuli jkunu nħallu għalkollox.
    - o Jekk qed tuża siringa orali, poġġi l-għatu fuq is-siringa, neħħi l-planġer u uża siringa oħra jew tagħmir ikkalibrat għat-taqtir biex iżżid il-likwidu mal-ewwel siringa, imbagħad erġa' poġġi l-planġer f'postha qabel ma tħawwad.
- Agħti l-kontenut kollu tal-kontenitur jew tas-siringa orali. Is-suspensjoni tista' tingħata mill-kontenitur direttament fil-ħalq, jew mis-siringa orali direttament fil-ħalq jew permezz ta' tubu tal-ikel.
- Imbagħad, żid 2 mL oħra ta' likwidu mal-kontenitur, jew mas-siringa orali billi tuża siringa oħra jew tagħmir għat-taqtir, ħawwadha jew heżżiżha u agħtiha. Irrepeti dan il-pass mill-inqas darbtejn u sakemm ma jkunx hemm residwu viżibbli biex tiżgura li tittieħed il-medikazzjoni kollha.

Nota: Il-kompatibbiltà ġiet ikkonfermata għal siringi tal-polypropylene u għal tubi tal-ikel b'dijametru Franċiż ta' mill-inqas 5 (tubu tal-polyvinyl chloride jew tal-polyurethane), dijametru Franċiż ta' mill-inqas 6 (tubu tas-silicone) u sa dijametru Franċiż ta' 16 għal tubi tal-polyvinyl chloride, tal-polyurethane, jew tas-silicone.

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.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja
E-mail: medinfo_de@eisai.net

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

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/003
EU/1/16/1128/004

Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin

EU/1/16/1128/002
EU/1/16/1128/005
EU/1/16/1128/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Awissu 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta' Ġunju 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI 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.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI 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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

Kull kapsula iebsa fiha 4 mg ta' lenvatinib (bħala mesilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa
60 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

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

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

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

EU/1/16/1128/001 (Daqs tal-pakkett ta' 30 kapsula iebsa)
EU/1/16/1128/003 (Daqs tal-pakkett ta' 60 kapsula iebsa)
EU/1/16/1128/004 (Daqs tal-pakkett ta' 90 kapsula iebsa)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kisplyx 4 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

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

Eisai

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

Kull kapsula iebsa fiha 10 mg ta' lenvatinib (bħala mesilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa
60 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.

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

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

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

EU/1/16/1128/002 (Daqs tal-pakkett ta’ 30 kapsula iebsa)
EU/1/16/1128/005 (Daqs tal-pakkett ta’ 60 kapsula iebsa)
EU/1/16/1128/006 (Daqs tal-pakkett ta’ 90 kapsula iebsa)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kisplyx 10 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

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

Eisai

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin
Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin

lenvatinib

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 jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess 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 mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Lenvatinib u għalxiex jintuża

X'inhu Kisplyx
Kisplyx hu mediċina li fiha s-sustanza attiva lenvatinib. Tintuża flimkien ma' pembrolizumab bħala t-trattament primarju għall-adulti b'kanċer avvanzat tal-kliewi (karċinoma avvanzata taċ-ċelluli tal-kliewi). Jintuża wkoll flimkien ma' everolimus għat-trattament ta' adulti b'kanċer avvanzat tal-kliewi fejn kuri oħrajn (l-hekk imsejħa "terapija VEGF immirata") ma jkunux għenu biex titwaqqaf il-marda.

Kif jaħdem Kisplyx
Kisplyx jimblokka l-azzjoni ta' grupp ta' proteini li jissejħu receptor tyrosine kinases (RTKs), li huma involuti fl-iżvilupp ta' vini ġodda li jissupplixxu ossiġnu u nutrijenti għaċ-ċelluli u jgħinuhom jikbru. Dawn il-proteini jistgħu jkunu preżenti f'ammonti kbar f'ċelluli tal-kanċer, u billi jimblokka l-azzjoni tagħhom, Kisplyx jista' jnaqqas ir-rata li biha ċ-ċelluli tal-kanċer jimmultiplikaw u t-tumur jikber, u jgħin sabiex jaqta' l-provvista tad-demm li l-kanċer ikun jeħtieġ.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Kisplyx

Tiħux Kisplyx jekk:

- inti allerġiku għal lenvatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- qed tredda' (ara s-sezzjoni hawn taħt fuq Kontraċezzjoni, tqala u treddigħ).

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Kisplyx jekk:

- għandek pressjoni tad-demm għolja
- inti mara li tista' toħroġ tqila (ara s-sezzjoni "Kontraċezzjoni, tqala u treddigħ" hawn taħt).
- għandek storja medika ta' mard tal-qalb jew puplesija
- għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi
- dan l-aħħar kellek operazzjoni jew radjuterapija

- għandek bżonn proċedura kirurġika. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jwaqqaf Kisplyx jekk se jkollok proċedura kirurġika maġġuri peress li Kisplyx jista' jaffettwa l-fejqan tal-feriti. Kisplyx jista' jerġa' jinbeda ladarba jiġi stabbilit fejqan adegwat tal-ferita.
- għandek aktar minn 75 sena
- tappartjeni għal grupp etniku li mhux Abjad jew Asjatiku
- tiżen inqas minn 60 kg
- ikollhom storja medika ta' passaġġi mhux normali (magħrufa bħala fistula) bejn organi differenti fil-ġisem jew minn organu lejn il-ġilda
- għandek jew kellek anewriżmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.
- għandek jew kellek uġigħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefħa jew ulċeri fil-ħalq, tnemnin jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew sinna tiċċaqlaq. Tista' tingħata parir li ssirlek eżaminazzjoni dentali qabel ma tibda Kisplyx għax ġiet irrappurtata ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrożi) f'pazjenti ttrattati b'Kisplyx. Jekk ikollok bżonn tirċievi trattament dentali invażiv jew tagħmel kirurġija dentali, għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi ttrattat b'Kisplyx b'mod partikolari meta tkun qed tirċievi ukoll jew tkun irċivejt injezzjonijiet ta' bisphosphonates (użati għat-trattament jew prevenzjoni ta' disturbi tal-għadam).
- qed tirċievi jew irċivejt xi mediċini fil-passat użati għat-trattament ta' osteoporożi (mediċini li jimpedixxu r-risorbiment) jew mediċini kontra l-kanċer li jimmodifikaw il-formazzjoni tal-vini/arterji tad-demm (magħrufa bħala inibituri tal-anġjoġenesi), għax ir-riskju ta' ħsara fl-għadam fix-xedaq jista' jiżdied.

Qabel ma tieħu Kisplyx, it-tabib tiegħek jista' jwettaq xi testijiet u tad-demm, pereżempju jiċċekkja l-pressjoni tad-demm u l-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi tiegħek u biex jara jekk għandekx livelli baxxi ta' melħ u livelli għoljin ta' ormon li jistimula l-ormoni fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti r-riżultati ta' dawn it-testijiet miegħek u jiddeċiedi jekk inti tistax tingħata Kisplyx. Jista' jkollok bżonn ta' trattament addizzjonali b'mediċini oħrajn, li tieħu doża aktar baxxa ta' Kisplyx, jew li toqgħod aktar attent minħabba żieda fir-riskju ta' effetti sekondarji.

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Kisplyx.

Tfal u adolexxenti
Kisplyx bħalissa mhuwiex rakkomamdat għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti li jkollhom inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Kisplyx
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi preparazzjonijiet li ġejjin mill-ħxejjex u mediċini mingħajr riċetta.

Kontraċezzjoni, 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 jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Uża kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, u għal mill-inqas xahar wara li tispiċċa t-trattament.
- Tiħux Kisplyx jekk inti qed tippjana li tinqabad tqila waqt it-trattament tiegħek. Dan hu għaliex il-mediċina tista' tagħmel ħsara serja lit-tarbija tiegħek.
- Jekk toħroġ tqila waqt li qed tiġi ttratta b'Kisplyx, għid lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk it-trattament għandhiex titkompla.
- Treddax jekk qed tkun tieħu Kisplyx. Dan hu għaliex il-mediċina tgħaddi ġol-ħalib tas-sider u tista' tagħmel ħsara serja lit-tarbija mredda' tiegħek.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Kisplyx jista' jikkawża effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq jew tħaddem magni. Evita s-sewqan jew it-tħaddim ta' magni jekk tħossok stordut jew għajjien.

3. Kif għandek tieħu Kisplyx

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

Kemm għandek tieħu

- Id-doża rakkomandata ta' kuljum ta' Kisplyx hi ta' 20 mg darba kuljum (żewġ kapsuli ta' 10 mg) flimkien ma' jew 200 mg pembrolizumab kull 3 ġimgħat jew 400 mg pembrolizumab kull 6 ġimgħat mogħtija bħala infużjoni ġol-vini fuq 30 minuta.
- Id-doża rakkomandata ta' kuljum ta' Kisplyx hi ta' 18 mg darba kuljum (kapsula waħda ta' 10 mg u żewġ kapsuli ta' 4 mg) flimkien ma' kapsula waħda ta' 5 mg ta' everolimus darba kuljum.
- Jekk għandek problemi serji tal-kliewi jew tal-fwied, id-doża rakkomandata ta' kuljum ta' Kisplyx hi ta' 10 mg darba kuljum (1 kapsula ta' 10 mg) flimkien ma' kapsula waħda ta' 5 mg ta' everolimus darba kuljum. Jekk qed tirċievi lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab, it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek se jiċċekkja kemm għandek tirċievi pembrolizumab.
- It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża jekk ikollok effetti sekondarji.

Kif għandek tieħu din il-mediċina

- Tista' tieħu l-kapsuli mal-ikel jew fuq stonku vojt.
- Tiftaħx il-kapsuli ħalli tevita l-esponiment għall-kontenut tal-kapsula.
- Ibla' l-kapsuli sħaħ mal-ilma. Jekk ma tistax tibla' l-kapsuli sħaħ, tista' tiġi ppreparata taħlita likwida bl-ilma, il-meraq tat-tuffieħ, jew il-ħalib. It-taħlita likwida tista' tingħata mill-ħalq jew permezz ta' tubu tal-ikel. Jekk tingħata permezz ta' tubu tal-ikel, it-taħlita likwida għandha tiġi ppreparata bl-ilma. Jekk ma tintużax malli tiġi ppreparata, it-taħlita likwida għandha tinżamm f'kontenitur mgħotti u trid tinżamm fil-friġġ f'temperatura ta' 2 ºC sa 8 ºC għal mhux aktar minn 24 siegħa. Ħeżżeż it-taħlita likwida għal 30 sekonda wara li tneħħiha mill-friġġ. Jekk it-taħlita likwida ma tintużax fi żmien 24 siegħa mill-preparazzjoni, għandha tintrema.
  Preparazzjoni u għoti tat-taħlita likwida:
  - o Poġġi l-kapsula/i li jikkorrispondu għad-doża preskritta (sa 5 kapsuli) f'kontenitur żgħir (li jesa' madwar 20 mL (4 kuċċarini)) jew siringa orali (20 mL); taqsamx u tgħaffiġx il-kapsuli.
  - o Żid 3 mL ta' likwidu mal-kontenitur jew is-siringa orali. Stenna 10 minuti sakemm il-qoxra tal-kapsula (il-wiċċ ta' barra) tinħall, imbagħad ħawwad jew ħeżżeż it-taħlita għal 3 minuti sakemm il-kapsuli jkunu nħallu għalkollox.
    - ▪ Jekk qed tuża siringa orali, poġġi l-għatu fuq is-siringa, neħħi l-planġer u uża siringa oħra jew tagħmir ikkalibrat għat-taqtir biex iżżid il-likwidu mal-ewwel siringa, imbagħad erġa' poġġi l-planġer f'postha qabel ma tħawwad.
  - o Ixrob it-taħlita likwida mill-kontenitur jew uża siringa orali biex toħodha direttament fil-ħalq jew permezz ta' tubu tal-ikel.
  - o Imbagħad, żid 2 mL oħra ta' likwidu mal-kontenitur, jew mas-siringa orali billi tuża siringa oħra jew tagħmir għat-taqtir, ħawwad jew ħeżżeż it-taħlita likwida u ħudha. Irrepeti dan il-pass mill-inqas darbtejn u sakemm ma jkunx hemm sinjal viżibbli tat-taħlita biex tiżgura li tittieħed il-medikazzjoni kollha.
- Ħu l-kapsuli bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum.

Għal kemm żmien għandek tieħu Kisplyx
Normalment, inti se tkompli tieħu din il-mediċina sakemm tkun qed tikseb benefiċċju.

Jekk tieħu Kisplyx aktar milli suppost
Jekk tkun ħadt aktar Kisplyx milli suppost, kellem lil tabib jew spiżjar immedjatament. Ħu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

Jekk tinsa tieħu Kisplyx
M'għandekx tieħu doża doppja (żewġ dożi fl-istess ħin) biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tieħu.

X'għandek tagħmel jekk tinsa tieħu d-doża tiegħek jiddependi fuq kemm ikun fadal ħin biex tieħu d-doża li jmiss.

- Jekk ikun baqa 12-il siegħa jew aktar sad-doża li jmiss: ħu d-doża li tkun insejt tieħu hekk kif tiftakar. Imbagħad, ħu d-doża li jmiss fil-ħin normali.
- Jekk ikun fadal inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss: aqbeż id-doża li tkun insejt tieħu. Imbagħad, ħu d-doża li jmiss fil-ħin normali.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-mediċina.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin - jista' jkollok bżonn ta' trattament mediku urġenti:

- tħoss tmewwit jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, uġigħ ta' ras qawwi, aċċessjoni, konfużjoni, diffikultà biex titkellem, tibdil fil-vista jew tħossok stordut - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' puplesija, ħruġ ta' demm fil-moħħ, jew l-effett fuq il-moħħ ta' żieda qawwija fil-pressjoni tad-demm.
- uġigħ jew pressjoni fis-sider, uġigħ f'dirgħajk, fid-dahar, fl-għonq jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, rata mgħaġġla jew irregolari ta' taħbit tal-qalb, sogħla, kulur kaħlani fix-xufftejn jew fis-swaba', tħossok għajjien ħafna – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema tal-qalb, embolu tad-demm fil-pulmun tiegħek jew tnixxija ta' arja mill-pulmun tiegħek għal ġo sidrek li twaqqaf il-pulmun tiegħek milli jintefaħ.
- uġigħ qawwi f'żaqqek (addome) - dan jista' jkun minħabba toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek jew fistula (toqba fl-imsaren tiegħek li tinfed għal parti oħra tal-ġisem jew tal-ġilda minn ġo passaġġ qisu tubu).
- ippurgar iswed, qisu qatran, jew bid-demm, jew tisgħol id-demm - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħruġ ta' demm ġo ġismek.
- dijarea, tħossok imdardar u tirremetti - dawn huma effetti sekondarji komuni ħafna li jistgħu jsiru serji jekk ikunu l-kawża li inti ssir deidratat (ikollok nuqqas ta' fluwidu ġo ġismek). Dan jista' jwassal għal insuffiċjenza tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina biex tnaqqas dawn l-effetti sekondarji.
- uġigħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefħa jew ulċeri fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew sinna tiċċaqlaq - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrożi).

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji t'hawn taħt.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-mediċina meta tingħata waħidha:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demm li jistgħu jwasslu għal tbenġil u diffikultà fil-fejqan tal-feriti
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm
- tirojde mhux attiva biżżejjed (għeja, żieda fil-piż, stitikezza, tħoss il-bard, ġilda xotta) u tibdil fir-riżultati tad-demm għall-ormon li jistimula t-tirojde (għoli)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għal-livelli tal-potassium (baxxi) u tal-calcium (baxxi)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-magnesium (baxx) u kolesterol (għoli)
- telf ta' aptit jew telf ta' piż
- problemi biex torqod
- tħossok stordut
- uġigħ ta' ras
- ħruġ ta' demm (l-aktar komunement li tinfaraġ, iżda wkoll tipi oħrajn ta' ħruġ ta' demm, bħal demm fl-awrina, tbenġil, ħruġ ta' demm mill-ħanek jew mill-ġnub tal-imsaren)
- pressjoni tad-demm għolja jew baxxa

- ikollok leħnek maħnuq
- tħossok ma tiflaħx (dardir) u tirremetti, stitikezza, dijarea, uġigħ ta' żaqq, indiġestjoni
- ħalq xott, bl-uġigħ, jew infjammat, tħoss togħma stramba f'ħalqek
- żieda fil-lipase u l-amylase (enzimi involuti fid-diġestjoni)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-fwied
- ħmura, uġigħ u nefħa tal-ġilda fuq l-idejn u s-saqajn (eritrodisestesija palmari-plantari)
- raxx
- telf ta' xagħar
- uġigħ ta' dahar
- uġigħ tal-ġogi u tal-muskoli
- tibdil fit-testijiet tal-awrina għall-proteina (għolja) u infezzjonijiet urinarji (żieda fil-frekwenza meta tagħmel l-awrina u wġigħ meta tagħmel l-awrina)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-kliewi u insuffiċjenza tal-kliewi
- tħossok għajjien jew dgħajjef ħafna
- nefħa tar-riġlejn

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)
- telf ta' fluwidu mill-ġisem (deidratazzjoni)
- sinjali ta' puplesija, inkluż tħoss tmewwit jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, uġigħ ta' ras qawwi, aċċessjoni, konfużjoni, diffikultà biex titkellem, tibdil fil-vista jew tħossok stordut
- palpitazzjonijiet tal-qalb
- problemi tal-qalb jew emboli tad-demm fil-pulmun (diffikultà biex tieħu nifs, uġigħ fis-sider) jew f'organi oħrajn li jistgħu jikkawżaw uġigħ jew pressjoni fis-sider, uġigħ f'dirgħajk, fid-dahar, fl-għonq jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, rata mgħaġġla jew irregolari ta' taħbit tal-qalb, sogħla, kulur kaħlani fix-xufftejn jew fis-swaba', u tħossok għajjien ħafna
- fistula anali (kanal żgħir li jifforma bejn l-anus u l-ġilda tal-madwar)
- tħossok minfuħ jew ikollok gass eċċessiv
- insuffiċjenza tal-fwied
- sturdament, konfużjoni, konċentrazzjoni batuta, telf tas-sensi li jista' jkunu sinjali ta' insuffiċjenza tal-fwied
- infjammazzjoni fil-marrara
- ġilda xotta, tħaxxin u ħakk tal-ġilda
- ma tħossokx tajjeb
- toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew fl-imsaren

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
- infezzjoni bl-uġigħ jew irritazzjoni qrib l-anus
- uġigħ sever fil-parti tax-xellug ta' fuq taż-żaqq (addome) li jista' jkun assoċjat ma' deni, tertir ta' bard, dardir u rimettar (infart spleniku)
- puplesija żgħira
- diffikultà fit-teħid tan-nifs u uġigħ fis-sider severi, ikkawżati minn tnixxija ta' arja mill-pulmun tiegħek għal ġo sidrek li twaqqaf il-pulmun tiegħek milli jintefaħ
- infjammazzjoni fil-frixa
- infjammazzjoni tal-kolon (kolite)
- ħsara fil-fwied
- ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrożi)
- problemi tal-fejqan tal-feriti
- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali

Mhux magħrufa (l-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati sa minn meta Kisplyx beda jinbiegħ, iżda l-frekwenza li bihom iseħħu mhijiex magħrufa)

- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).
- tipi oħrajn ta' fistuli (konnessjoni mhux normali bejn organi differenti fil-ġisem jew mill-ġilda għal struttura sottostanti bħal gerżuma u l-passaġġ tan-nifs). Is-sintomi jkunu jiddependu fuq fejn tkun tinsab il-fistula. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe sintomi ġodda jew mhux tas-soltu, bħal sogħla meta tibla'.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-mediċina meta tingħata flimkien ma' everolimus:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demm li jistgħu jwasslu għal tbenġil u diffikultà fil-fejqan tal-feriti
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm
- tirojde mhux attiva biżżejjed (għeja, żieda fil-piż, stitikezza, tħoss il-bard, ġilda xotta) u tibdil fir-riżultati tad-demm għall-ormon li jistimula t-tirojde (għoli)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għal-livelli tal-potassium (baxxi) u tal-calcium (baxxi)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-magnesium (baxx) u kolesterol (għoli)
- telf ta' aptit jew telf ta' piż
- problemi biex torqod
- uġigħ ta' ras
- ħruġ ta' demm (l-aktar komunement li tinfaraġ, iżda wkoll tipi oħrajn ta' ħruġ ta' demm, bħal demm fl-awrina, tbenġil, ħruġ ta' demm mill-ħanek jew mill-ġnub tal-imsaren)
- pressjoni tad-demm għolja
- ikollok leħnek maħnuq
- tħossok ma tiflaħx (dardir) u tirremetti, stitikezza, dijarea, uġigħ ta' żaqq, indiġestjoni
- ħalq bl-uġigħ, jew infjammat, tħoss togħma stramba f'ħalqek
- żieda fil-lipase u l-amylase (enzimi involuti fid-diġestjoni)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-fwied
- ħmura, uġigħ u nefħa tal-ġilda fuq l-idejn u s-saqajn (eritrodisestesija palmari-plantari)
- raxx
- uġigħ ta' dahar
- uġigħ tal-ġogi u tal-muskoli
- tibdil fit-testijiet tal-awrina għall-proteina (għolja)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-kliewi u insuffiċjenza tal-kliewi
- tħossok għajjien jew dgħajjef ħafna
- nefħa tar-riġlejn

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- infezzjonijiet urinarji (żieda fil-frekwenza meta tagħmel l-awrina u wġigħ meta tagħmel l-awrina)
- telf ta' fluwidu mill-ġisem (deidratazzjoni)
- tħossok stordut
- palpitazzjonijiet tal-qalb
- problemi tal-qalb jew emboli tad-demm fil-pulmun (diffikultà biex tieħu nifs, uġigħ fis-sider) jew f'organi oħrajn li jistgħu jikkawżaw uġigħ jew pressjoni fis-sider, uġigħ f'dirgħajk, fid-dahar, fl-għonq jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, rata mgħaġġla jew irregolari ta' taħbit tal-qalb, sogħla, kulur kaħlani fix-xufftejn jew fis-swaba', u tħossok għajjien ħafna
- pressjoni tad-demm baxxa
- diffikultà fit-teħid tan-nifs u uġigħ fis-sider severi, ikkawżati minn tnixxija ta' arja mill-pulmun tiegħek għal ġo sidrek li twaqqaf il-pulmun tiegħek milli jintefaħ
- ħalq xott
- tħossok minfuħ jew ikollok gass eċċessiv
- infjammazzjoni fil-marrara

- telf ta’ xagħar
- ma tħossokx tajjeb
- toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew fl-imsaren

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
- infezzjoni bl-uġigħ jew irritazzjoni qrib l-anus
- sinjali ta’ puplesija, inkluż tħoss tmewwit jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, uġigħ ta’ ras qawwi, aċċessjoni, konfużjoni, diffikultà biex titkellem, tibdil fil-vista jew tħossok stordut
- puplesija żgħira
- infjammazzjoni fil-frixa
- fistula anali (kanal żgħir li jifforma bejn l-anus u l-ġilda tal-madwar)
- infjammazzjoni tal-kolon (kolite)
- insuffiċjenza tal-fwied jew sinjali ta’ ħsara fil-fwied, inkluż ġilda safra jew sfurija tal-abjad tal-għajn (suffejra) jew sturdament, konfużjoni, konċentrazzjoni batuta
- ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrożi)
- ġilda xotta, tħaxxin u ħakk tal-ġilda
- problemi tal-fejqan tal-feriti
- tipi oħrajn ta’ fistuli (konnessjoni mhux normali bejn organi differenti fil-ġisem jew mill-ġilda għal struttura sottostanti bħal gerżuma u l-passaġġ tan-nifs). Is-sintomi jkunu jiddependu fuq fejn tkun tinsab il-fistula. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe sintomi ġodda jew mhux tas-soltu, bħal sogħla meta tibla’
- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali

Mhux magħrufa (l-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati sa minn meta Kisplyx beda jinbiegħ, iżda l-frekwenza li bihom iseħħu mhijiex magħrufa)
- tkabbir u dgħufija ta’ ħajt ta’ vina jew tiċrita f’ħajt ta’ vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b’din il-mediċina meta tingħata flimkien ma’ pembrolizumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)
- livelli baxxi ta’ plejtlits fid-demm li jistgħu jwasslu għal tbenġil u diffikultà fil-fejqan tal-feriti
- tnaqqis fin-numru ta’ ċelluli bojod tad-demm
- tirojde mhux attiva biżżejjed (għeja, żieda fil-piż, stitikezza, tħoss il-bard, ġilda xotta) u tibdil fir-riżultati tad-demm għall-ormon li jistimula t-tirojde (għoli)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għal-livelli tal-potassium (baxxi) u tal-calcium (baxxi)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-magnesium (baxx) u kolesterol (għoli)
- telf ta’ aptit jew telf ta’ piż
- problemi biex torqod
- tħossok stordut
- uġigħ ta’ ras
- ħruġ ta’ demm (l-aktar komunement li tinfaraġ, iżda wkoll tipi oħrajn ta’ ħruġ ta’ demm, bħal demm fl-awrina, tbenġil, ħruġ ta’ demm mill-ħanek jew mill-ġnub tal-imsaren)
- pressjoni tad-demm għolja
- ikollok leħnek maħnuq
- tħossok ma tiflaħx (dardir) u tirremetti, stitikezza, dijarea, uġigħ ta’ żaqq, indiġestjoni
- ħalq xott, bl-uġigħ, jew infjammat, tħoss togħma stramba f’ħalqek
- żieda fil-lipase u l-amylase (enzimi involuti fid-diġestjoni)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-fwied
- ħmura, uġigħ u nefħa tal-ġilda fuq l-idejn u s-saqajn (eritrodisestesija palmari-plantari)
- raxx
- uġigħ ta’ dahar
- uġigħ tal-ġogi u tal-muskoli
- tibdil fit-testijiet tal-awrina għall-proteina (għolja

- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-kliewi u insuffiċjenza tal-kliewi
- tħossok għajjien jew dgħajjef ħafna
- nefħa tar-riġlejn

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)
- infezzjonijiet urinarji (żieda fil-frekwenza meta tagħmel l-awrina u wġigħ meta tagħmel l-awrina)
- telf ta' fluwidu mill-ġisem (deidratazzjoni)
- palpitazzjonijiet tal-qalb
- problemi tal-qalb jew emboli tad-demm fil-pulmun (diffikultà biex tieħu nifs, uġigħ fis-sider) jew f'organi oħrajn li jistgħu jikkawżaw uġigħ jew pressjoni fis-sider, uġigħ f'dirgħajk, fid-dahar, fl-għonq jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, rata mgħaġġla jew irregolari ta' taħbit tal-qalb, sogħla, kulur kaħlani fix-xufftejn jew fis-swaba', u tħossok għajjien ħafna
- pressjoni tad-demm baxxa
- infjammazzjoni fil-frixa
- infjammazzjoni tal-kolon (kolite)
- tħossok minfuħ jew ikollok gass eċċessiv
- infjammazzjoni fil-marrara
- ġilda xotta, tħaxxin u ħakk tal-ġilda
- telf ta' xagħar
- ma tħossokx tajjeb
- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali
- toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew fl-imsaren

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
- infezzjoni bl-uġigħ jew irritazzjoni qrib l-anus
- sinjali ta' puplesija, inkluż tħoss tmewwit jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, uġigħ ta' ras qawwi, aċċessjoni, konfużjoni, diffikultà biex titkellem, tibdil fil-vista jew tħossok stordut
- puplesija żgħira
- diffikultà fit-teħid tan-nifs u uġigħ fis-sider severi, ikkawżati minn tnixxija ta' arja mill-pulmun tiegħek għal ġo sidrek li twaqqaf il-pulmun tiegħek milli jintefaħ
- fistula anali (kanal żgħir li jifforma bejn l-anus u l-ġilda tal-madwar)
- insuffiċjenza tal-fwied jew sinjali ta' ħsara fil-fwied, inkluż ġilda safra jew sfurija tal-abjad tal-għajn (suffejra) jew sturdament, konfużjoni, konċentrazzjoni batuta
- problemi tal-fejqan tal-feriti
- tipi oħrajn ta' fistuli (konnessjoni mhux normali bejn organi differenti fil-ġisem jew mill-ġilda għal struttura sottostanti bħal gerżuma u l-passaġġ tan-nifs). Is-sintomi jkunu jiddependu fuq fejn tkun tinsab il-fistula. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe sintomi ġodda jew mhux tas-soltu, bħal sogħla meta tibla'.

Mhux magħrufa (l-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati sa minn meta Kisplyx beda jinbiegħ, iżda l-frekwenza li biha iseħħu mhijiex 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 jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Lenvatinib

- 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-kaxxa tal-kartun u folja wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.
- 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.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kisplyx
- Is-sustanza attiva hi lenvatinib.
  – Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin - Kull kapsula iebsa fiha jew 4 mg ta' lenvatinib (bħala mesilate).
  – Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin - Kull kapsula iebsa fiha jew 10 mg ta' lenvatinib (bħala mesilate).

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma calcium carbonate, mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, talc. Il-qoxra tal-kapsula fiha contains hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172). Il-linka tal-istampar fiha shellac, black iron oxide (E172), potassium hydroxide, propylene glycol.

Kif jidher Kisplyx u l-kontenut tal-pakkett
- Kisplyx 4 mg kapsula iebsa: korp safrani-aħmar u għatu safrani-aħmar, b'tul ta' madwar 14.3 mm, immarkat b'linka sewda b'"€" fuq l-għatu, u "LENV 4 mg" fuq il-korp.
- Kisplyx 10 mg kapsula iebsa: korp isfar u għatu safrani-aħmar, b'tul ta' madwar 14.3 mm, immarkat b'linka sewda b'"€" fuq l-għatu, u "LENV 10 mg" fuq il-korp.
- Il-kapsuli jiġu f'folji b'kisja ta' folji tal-aluminju push through f'kaxxi tal-kartun ta' 30, 60 jew 90 kapsula iebsa. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja
E-mail: medinfo_de@eisai.net

Manifattur
Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien
Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0) 800 158 58

Lietuva
Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

България
Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Česká republika
Eisai GesmbH organizačni složka
Tel.: + 420 242 485 839

Danmark
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti
Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Ελλάδα
Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España
Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 6646 563

Ireland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

Ísland
Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia
Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Luxembourg/Luxemburg
Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0) 800 158 58
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Ewopharma Hungary Ltd.
Tel.: + 36 1 200 46 50

Malta
Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Nederland
Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge
Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich
Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska
Ewopharma AG Sp. z o.o
Tel: + 48 (22) 620 11 71

Portugal
Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România
Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija
Ewopharma d.o.o.
Tel: + 386 590 848 40

Slovenská republika
Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: +420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland
Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi/Sverige)

Κύπρος
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Sverige
Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

Latvija
Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

United Kingdom (Northern Ireland)
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

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: http://www.ema.europa.eu.