

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin
Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin
Korp safrani-ahmar u għatu safrani-ahmar, b'tul ta' madwar 14.3 mm, immarkat b'linka sewda b'"C"
fuq l-għatu, u "LENV 4 mg" fuq il-korp.

Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin
Korp isfar u għatu safrani-ahmar, b'tul ta' madwar 14.3 mm, immarkat b'linka sewda b'"C" fuq l-għatu, u "LENV 10 mg" fuq il-korp.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kisplyx huwa indikat flimkien ma' everolimus għall-kura ta' pazjenti adulti b'karċinoma avvanzata taċ-ċelluli tal-kliewi (RCC, renal cell carcinoma) wara terapija waħda fil-passat immirata b'fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari (VEGF, vascular endothelial growth factor).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' kuljum ta' lenvatinib hija ta' 18 mg (kapsula waħda ta' 10 mg u żewġ kapsuli ta' 4 mg) meħuda darba kuljum flimkien ma' 5 mg ta' everolimus darba kuljum. Id-doża ta' kuljum ta' lenvatinib u, jekk meħtieġ, ta' everolimus, għandhom jiġu mmodifikati kif meħtieġ skont il-pjan ta' mmaniġġjar tad-doża/tossicità.

Jekk pazjent jinsa jiehu doża, u ma tkunx tista' tittiehed fi żmien 12-il siegħa, allura dik id-doża għandha tinqabeż u d-doża li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu tal-ghoti.

Il-kura għandha titkompla sakemm ikun hemm benefiċċju kliniku jew sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli.

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

Aġġustament fid-doża

L-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi jista' jkun jeħtieġ l-interruzzjoni tad-doża, l-aġġustament, jew it-twaqqif tat-terapija kombinata b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi minn hfiel sa moderati (eż., Grad 1 jew 2) generalment ma jkunux jeħtieġu l-interruzzjoni tal-kombinazzjoni, hliel jekk ikunu intollerabbli għall-pazjent minkejja li jkun qed jinghata kura ottimali. Reazzjonijiet avversi severi (eż., Grad 3) jew intollerabbli jeħtieġu l-interruzzjoni tal-kombinazzjoni tal-mediċini sakemm ikun hemm titjib tar-reazzjoni sa Grad 0-1 jew linja bażi.

Għal tossiċitajiet li hu maħsub li huma relatati ma' lenvatinib (ara Tabella 1), malli reazzjoni avversa tfieq/tmur għall-aħjar sa Grad 0-1 jew linja bażi, il-kura għandha terġa' tinbeda b'doża mnaqqsa ta' lenvatinib kif issuggerit f'Tabella 2.

Għal tossiċitajiet li hu maħsub li huma relatati ma' everolimus, il-kura għandha tiġi interrotta, u titnaqqas għal dożaġġ ta' darba kull jumejn, jew titwaqqaf (ara l-SmPC ta' everolimus għal pariri dwar reazzjonijiet avversi speċifiċi).

Għal tossiċitajiet li hu maħsub li huma relatati kemm ma' lenvatinib kif ukoll ma' everolimus, lenvatinib għandu jitnaqqas (ara Tabella 2) qabel ma jitnaqqas everolimus.

Il-kura għandha titwaqqaf f'każ ta' reazzjonijiet ta' theddida għall-hajja (eż., Grad 4) bl-eċċezzjoni ta' anormalitajiet tal-laboratorju li jiġu ġġudikati li mhumiex ta' theddida għall-hajja, f'liema każ għandhom jiġu mmaniġġjati bhala reazzjonijiet severi (eż., Grad 3).

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

Tabella 1 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	Tfieg 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	Ifieg għal inqas minn 2 g/24 siegħa.
Sindrome nefrotiku	-----	Waqqaf	Tkomplix
Indeboliment jew insuffiċjenza tal-kliewi	Grad 3	Interrompi	Ifieg sa Grad 0-1 jew linja bażi.
	Grad 4*	Waqqaf	Tkomplix
Disfunzjoni kardijaka	Grad 3	Interrompi	Ifieg sa Grad 0-1 jew linja bażi.
	Grad 4	Waqqaf	Tkomplix
PRES/RPLS	Kwalunkwe grad	Interrompi	Ikkunsidra li terġa' tibda b'doża mnaqqsa jekk ifieg sa Grad 0-1.
Epatotossiċità	Grad 3	Interrompi	Ifieg sa Grad 0-1 jew linja bażi.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi li jeh tiegu tibdil fid-doża ta' lenvatinib

Reazzjoni avversa	Severità	Azzjoni	Naqqas id-doża u kompli lenvatinib
	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 mmanigġjar mediku)	Waqqaf	Tkomplix

*Anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 4 li jkunu gġudikati li mhumiex ta' theddida għall-hajja, jistgħu jiġu mmanigġjati bhala reazzjonijiet severi (eż., Grad 3)

Tabella 2 Modifikazzjonijiet tad-doża mid-doża rakkomandata ta' lenvatinib ta' kuljum^a

Livell tad-doża	Doża ta' kuljum	Numru ta' kapsuli
Doża rakkomandata ta' kuljum	18 mg mill-ħalq darba kuljum	Kapsula waħda ta' 10 mg u żewġ kapsuli ta' 4 mg
L-ewwel tnaqqis fid-doża	14 mg mill-ħalq darba kuljum	Kapsula waħda ta' 10 mg u kapsula waħda ta' 4 mg
It-tieni tnaqqis fid-doża	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' 10 mg

^a Data limitata hi disponibbli għal dozi taht 8 mg

Popolazzjonijiet speċjali

M'hemm l-ebda data disponibbli bil-kombinazzjoni għall-biċċa l-kbira tal-popolazzjonijiet speċjali. L-informazzjoni li ġejja nkisbet mill-esperjenza klinika dwar il-medicina lenvatinib waħidha f'pazjenti b'kanċer tat-tirojde differenzjat (DTC, differentiated thyroid cancer; ara l-SmPC ta' Lenvima).

Il-pazjenti kollha minbarra dawk b'indeboliment sever tal-fwied jew tal-kliewi) (ara hawn taht) għandhom jibdew il-kura bid-doża rakkomandata ta' 18 mg ta' lenvatinib ma' 5 mg ta' everolimus mehuda darba kuljum, u wara dan, id-doża għandha tiġi aġġustata b'mod addizzjonali fuq il-baži tat-tollerabilità individwali.

Pazjenti bi pressjoni għolja

Il-pressjoni tad-demg għandha tiġi kkontrollata tajjeb qabel il-kura b'lenvatinib, u għandha tiġi mmonitorjata regolarment matul il-kura (ara sezzjoni 4.4). Irreferi wkoll għal sezzjoni 4.8, Popolazzjonijiet speċjali oħra.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

M'hemm l-ebda data disponibbli bil-kombinazzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu tal-kombinazzjoni mhu mehtieg abbaži 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 mehuda darba kuljum flimkien mad-doża ta' everolimus rakkomandata għal pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied fl-SmPC ta' everolimus. Aġġustamenti addizzjonali tad-doża jistgħu jkunu mehtiega fuq il-baži tat-tollerabilità individwali. Il-kombinazzjoni għandha tintuża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied biss jekk il-benefiċċju antiċipat jiżboq ir-riskju. Irreferi wkoll għal sezzjoni 4.8, Popolazzjonijiet speċjali oħra.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ abbażi tal-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 10 mg ta' lenvatinib ma' 5 mg ta' everolimus meħuda darba kuljum. 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. Irreferi wkoll għal sezzjoni 4.8, Popolazzjonijiet speċjali oħra.

Popolazzjoni anzjana

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

Popolazzjoni pedjatrika

Lenvatinib m'għandux jintuża fi tfal iżgħar minn sentejn minhabba thassib dwar is-sigurtà identifikati fl-istudji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenvatinib fi tfal li għandhom bejn sentejn u 18-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.1). M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Razza

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ ibbażat fuq ir-razza (ara sezzjoni 5.2). Dejta limitata hi disponibbli dwar l-użu f'pazjenti minn oriġini etnika li ma tkunx Kawkasa jew Asjatika (ara wkoll sezzjoni 4.8, Popolazzjonijiet speċjali oħra).

Piż tal-ġisem taht 60 kg

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem. Dejta limitata hi disponibbli fuq pazjenti b'piż tal-ġisem inqas minn 60 kg b'RCC (ara wkoll sezzjoni 4.8, Popolazzjonijiet speċjali oħra).

Pazjenti bi stat ta' prestazzjoni ECOG għoli

Pazjenti bi stat ta' prestazzjoni ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ta' 2 jew oghla, ġew esklużi mill-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1). Il-benefiċċju-riskju f'dawn il-pazjenti ma ġiex evalwat.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Lenvatinib hu għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jittiehdu bejn wiehded u ieħor fl-istess hin kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Il-kapsuli jistgħu jinbelgħu shaħ flimkien mal-ilma. Persuni li jieħdu hsieb il-pazjent m'għandhomx jifflu l-kapsula, sabiex jevitaw esponiment ripetut għall-kontenut tal-kapsula.

Alternattivament, il-kapsuli ta' lenvatinib jista' jizdied mingħajr ma tkissirhom jew tgħaffiġhom, ma' mgħarfa bl-ilma jew meraq tat-tuffieħ f'tazza żgħira biex tipproduċi suspensjoni. Il-kapsuli jridu jithallew fil-likwidu għal mill-inqas 10 minuti u jithawdu għal mill-inqas 3 minuti biex tholl il-qxur tal-kapsuli. Is-suspensjoni għandha tinbela'. Wara li tixrob, l-istess ammont ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ (mgħarfa wahda) fit-tazza jrid jizdied u jithawwad, mal-kontenut tat-tazza u jithawwad għal ftit drabi. Il-likwidu addizzjonali jrid jinbela'.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni għolja

Pressjoni għolja giet irrappurtata f'pazjenti ttratti b'lenvatinib; normalment din issehh kmieni fil-kors tal-kura (ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). Il-pressjoni tad-demem (BP) għandha tiġi kkontrollata tajjeb qabel il-kura 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 il-kura 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-htieġa għal interruzzjonijiet u tnaqqis tad-doża ta' lenvatinib. Sustanzi kontra l-pressjoni għolja għandhom jinbdeu hekk kif BP għolja tiġi kkonfermata. Il-BP għandha tiġi mmonitorjata wara ġimgħa ta' kura b'lenvatinib, u mbagħad kull ġimgħtejn għall-ewwel xahrejn, u kull xahar wara dan. L-għażla ta' kura kontra l-pressjoni għolja għandha tiġi individwalizzata skont iċ-ċirkustanzi kliniċi tal-pazjent u ssegwi l-prattika medika standard. Għal individwi li kienu normotensivi fil-passat, monoterapija b'wahda mill-klassijiet ta' mediċini 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' tizzied, jekk ikun xieraq, jew sustanza waħda jew aktar ta' klassi differenti ta' mediċina kontra l-pressjoni għandha tizzied. Meta jkun mehtieġ, immaniġġja l-pressjoni għolja kif rakkomandat f'Tabella 3.

Tabella 3 Immaniġġjar rakkomandat ta' pressjoni għolja

Livell ta' pressjoni tad-demem (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 zid 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-ahjar 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 krizi ta' pressjoni għolja)	Intervent urġenti hu indikat. Waqqaf lenvatinib u ibda mmaniġġjar mediku adattat.

Nisa li jistgħu johorġu tqal

Nisa li jistgħu johorġu 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 iżid ir-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi meta kkombinat ma' kontraċettivi orali.

Proteinurija

Proteinurija giet irrappurtata f'pazjenti ttratti b'lenvatinib; normalment din issehh kmieni fil-kors tal-kura (ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). Il-proteina fl-awrina għandha tiġi mmonitorjata regolarment. Jekk id-dipstick ta' proteinurija fl-awrina jindika livell ta' $\geq 2+$, interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża jistgħu jkunu mehtieġa (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, Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). Il-fattur ta' riskju primarju identifikat kienet deidratazzjoni u/jew ipovolemija minhabba tossiċità gastrointestinali. Tossiċità gastrointestinali għandha tiġi mmanigġjata 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 minhabba riskju potenzjalment oġhla għal insuffiċjenza akuta tal-kliewi bil-kura 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, Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi jew sinjali kliniċi ta' dikompensazzjoni 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, Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). PRES hu disturb newroloġiku li jista' jidher bħala wġiġh ta' ras, aċċessjoni, letarġija, konfużjoni, funzjoni mentali mibdula, għama, u disturbi oħrajn fil-vista jew disturbi newroloġiċi. Pressjoni għolja haġifa sa severa tista' tkun prezenti. Immaġni tar-reżonanza manjetika (magnetic resonance imaging) hi meħtieġa biex tikkonferma d-dijanjożi ta' PRES. Mizuri adattati għandhom jittiehdu 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 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula) 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 tinbeda l-kura, imbagħad kull ġimagħtejn għall-ewwel xahrejn u kull xahar wara dan matul il-kura. 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, Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). 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 tittiehed deċiżjoni dwar il-kura 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 rrapportat fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8, Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). 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 minhabba r-riskju potenzjali ta' emorraġija severa assoċjata mat-tnaqqis fid-daqs tat-tumur/nekrozi wara t-terapija b'lenvatinib. Xi każijiet ta' ħruġ ta' demm seħħew b'mod sekondarju ma' tumor 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, hlief fil-moħħ (eż. fit-trakea, ħruġ ta' demm intra-addominali, u fil-pulmun) ġie rrapportat 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, hlief 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, pnevmotoraci ġiet irrappurtata b'evidenza ċara u mingħajrha ta' fistula bronkoplewrali. Xi rapporti ta' fistula u pnevmotoraci seħħew f'assoċjazzjoni ma' rigressjoni jew nekrozi ta' tumor. Operazzjoni u radjuterapija fil-passat jistgħu jkunu fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu. Il-metastasi tal-pulmun ukoll tista' żżid ir-riskju ta' pnevmotoraci. Lenvatinib m'għandux jinbeda f'pazjenti b'fistula, biex jiġi evitat id-deterjorament, u lenvatinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'involvement 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 avversi il-proċess tal-fejqan tal-feriti, bħal sustanzi oħrajn tal-istess klassi.

Titwil tal-intervall tal-QT

Titwil tal-intervall tal-QT/QTc ġie rrapportat b'incidenza oghla f'pazjenti ttratti b'lenvatinib milli f'pazjenti ttratti bi placebo (ara sezzjoni 4.8, Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). L-elettrokardjogrammi għandhom jiġu mmonitorjati fil-pazjenti kollha b'attenzjoni speċjali għal dawk bis-sindrome kongenitali ta' QT twil, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiarritmiji, u dawk li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu 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 l-kura. Monitoraġġ perjodiku tal-ECG u elettroliti (magnesium, potassium u calcium) għandhom jiġu kkunsidrati matul il-kura. Il-livelli tal-calcium fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati mill-inqas kull xahar u l-calcium għandu jiġi sostitwit skont il-ħtieġa matul il-kura 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.

Indeboliment ta' soppresjoni tal-ormon li jistimula t-tirojde/Disfunzjoni tat-tirojde

L-ipotirojdiżmu għe rrapportat f'pazjenti ttratti b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.8, Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). Il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi mmonitorjata qabel il-bidu ta', u perjodikament, matul il-kura b'lenvatinib. L-ipotirojdiżmu għandu jiġi ttratt skont il-prattika medika standard biex jinżamm l-istat eutirojde.

Lenvatinib jindebolixxi s-soppresjoni esoġena tat-tirojde (ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). 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 jilhaq livelli adattati ta' TSH, skont il-mira terapewtika tal-pazjent.

Dijarea

Id-dijarea għet irrappurtata b'mod frekwenti f'pazjenti ttratti b'lenvatinib; din normalment issehh kmieni fil-kors tal-kura (ara sezzjoni 4.8, Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). 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.

Kumplikazzjonijiet tal-Fejqan tal-Feriti

L-ebda studji formali tal-effett ta' lenvatinib fuq il-fejqan tal-feriti ma għew imwettqa. Għe rrapportat 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 jerga' 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.

Popolazzjonijiet speċjali

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

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' lenvatinib immedjatement wara sorafenib jew kuri oħrajn kontra l-kanċer, u jista' jkun hemm riskju potenzjali għal tossiċitajiet addittivi hlief 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 gimghat.

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.

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 sensitiv ta' CYP3A4 u Pgp) ma nbidlux meta ntuża 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 treddigh

Nisa li jistgħu jorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

In-nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jevitaw li jorġu tqal u jużaw kontraċettivi effettivi hafna 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 dejta dwar l-użu ta' lenvatinib f'nisa tqal. Lenvatinib kien embrijotossiku u teratogeniku meta ngħata lil firien u l-fniek (ara sezzjoni 5.3).

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

Treddigh

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lenvatinib għandu effett zġhir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, minhabba 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 flimkien ma' everolimus hu bbażat fuq dejta minn 62 individwu, li ppermettiet il-karatterizzazzjoni biss ta' reazzjonijiet avversi komuni tal-medicina f'pazjenti b'RCC. Ir-reazzjonijiet avversi pprezentati f'din is-sezzjoni huma bbażati fuq id-dejta ta' sigurtà kombinata ta' 62 pazjent b'RCC (ara sezzjoni 5.1) u 458 pazjent b'DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima).

L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti b'RCC u DTC (li jsehħu f'≥30% tal-pazjenti) kienu dijarea (80.6%), pressjoni għolja (70.1%)*, għejja (59.7%), tnaqqis fl-aptit (53.7%), tnaqqis fil-piż (52.6%)*, rimettar (48.4%), dardir (45.2%), proteinurija (38.9%)*, stomatite (36.9%)*, ugiġħ ta' ras (35.8%)*, disfonija (35.6)*, sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar (PPE) (34.1%)*, edema periferali (33.9%), u iperkolesterolemija (30.6%). Il-pessjoni għolja u l-proteinurija għandhom tendenza li jsehħu kmieni matul il-kura b'lenvatinib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8, Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula; il-frekwenzi b'asterisk huma mill-popolazzjoni ta' pazjenti b'DTC).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji importanti kienu insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi (11.3%), tromboembolizmi arterjali (3.9%)*, insuffiċjenza kardijaka (1.6%), emorraġija ċerebrali (1.6%), emorraġija minn tumur intrakranjali (0.7%)*, PRES/RPLS (0.2%)*, u insuffiċjenza tal-fwied (0.2%)* (il-frekwenzi b'asterisk huma mill-popolazzjoni ta' pazjenti b'DTC).

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), ir-reazzjonijiet avversi wasslu għal tnaqqis fid-doża f' 67.7% tal-pazjenti, u 18-il (29.0%) pazjent ma komplewx il-kura. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 5\%$) li rriżultaw fi tnaqqis fid-doża fil-grupp li kien qed jiġi ttrattat b' lenvatinib flimkien ma' everolimus kienu dijarea (21.0%), tromboċitopenija (6.5%), u rimettar (6.5%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi għall-istudji dwar RCC u DTC

Reazzjonijiet avversi simili ġew osservati fil-provi kliniċi f' RCC u DTC. Reazzjonijiet avversi li jsejnhu aktar spiss b' terapija kombinata meta mqabbla ma' lenvatinib mogħti waħdu huma ipotirojdiżmu, (li jinkludi żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmu), iperkolesterolemija, u dijarea severa.

Reazzjonijiet avversi osservati fil-provi kliniċi u rrapportati mill-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' lenvatinib huma elenkati f' Tabella 4.

Il-frekwenzi huma definiti bħala:

- Komuni hafna ($\geq 1/10$)
- Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)
- Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)
- Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F' kull kategorija ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont serjetà dejjem tonqos.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi rrapportati f' pazjenti ttrattati b' lenvatinib

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminologija MedDRA*)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina		Axxess perineali	
Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija ^a	Limfopenija ^a	Infart spleniku	
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Ipotirojdiżmu ^{**} Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde tad-demmu ^{‡**}			
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Ipokalcemija [‡] Iperkolesterolemija ^{b**} Ipokalemija Tnaqqis fl-aptit Tnaqqis fil-piż	Deidratazzjoni Ipomanjesemija ^b		
Disturbi psikjatriċi	Insomnija			
Disturbi fis-sistema nervuza	Sturdament Ugħigħ ta' ras Indeboliment fis-sensat-toghma	Inċident ċerebrovaskulari	Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri Monoparesi Attakk iskemiku temporanju	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA*)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi fil-qalb		Infart mijokardijaku ^{c,†} Insuffiċjenza kardijaka Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra (ejection fraction)		
Disturbi vaskulari	Emorraġija ^{d,†,‡} Pressjoni għolja ^{e,‡} Pressjoni baxxa		Dissezzjoni tal-aorta ^{***}	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Disfonija	Embolizmu pulmonari [†]	Pnewmotoraci	
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea ^{†***} Ugħigh gastrointestinali u addominali ^f Rimettar Dardir Infjammazzjoni orali ^g Ugħigh fil-halq ^h Stitikezza Dispepsija Halq xott	Fistula anali Gass Żieda fil-lipase Żieda f'amylase	Pankreatite	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda f'aspartate aminotransferase [‡] Ipoalbuminemija [‡] Żieda f'alanine aminotransferase [‡] Żieda f'alkaline phosphatase Funzjoni anormali tal-fwied Żieda f'gamma-glutamyltransferase ^k Żieda fil-bilirubina fid-demm [‡] Koleċistite	Hsara epatoċellulari/epatite ⁱ	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Sindrome ta' eritrodisesesija palmar-plantar Eritema palmar Raxx Alopecja	Iperkeratozi		
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar Artralġja Mijalġja Ugħigh fl-estremittajiet Ugħigh muskoloskeletriku			

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminologija MedDRA*)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurija [‡]	Insuffiċjenza tal-kliewi ^{†,†,‡} Indeboliment tal-kliewi [‡] Żieda fil-kreatinina tad-demmm Żieda fl-urea fid-demmm	Sindrome nefrotiku	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ghejja Astenija Edema periferali	Telqa	Fejqan indebolit ^{***}	Fistula mhux gastrointestinali ^k

*: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) verżjoni 17.1. It-termini ppreferuti ġew assenjati mill-ġdid għall-SOC li kienet l-iktar rilevanti għall-organu fil-mira.

** : Dawn ir-reazzjonijiet avversi jseħhu aktar ta' spiss bit-terapija kombinata meta mqabbla ma' lenvatinib mogħti waħdu.

***: Identifikat mill-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' lenvatinib.

†: Tinkludi każijiet b'riżultat fatali.

‡: Ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula għal aktar dettalji.

It-termini li ġejjin ġew ikkombinati:

- a: Tromboċitopenija tinkludi tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits. Limfopenija tinkludi limfopenija u tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti.
- b: Ipomanjesemija tinkludi ipomanjesemija u tnaqqis fl-għadd tal-magnesium fid-demmm. Iperkolesterolemija tinkludi iperkolesterolemija u żieda tal-kolesterol fid-demmm.
- ċ: Infart mijokardijaku jinkludi infart mijokardijaku u infart mijokardijaku akut.
- d: Emorraġija tinkludi: epistassi, emoptisi, ematurja, kontużjoni, ematokeżija, hruġ ta' demm mill-ħanek, tikek zġhar vjola fuq il-ġilda, emorraġija pulmonari, emorraġija mir-rektum, demm prezenti fl-awrina, ematoma, emorraġija vaġinali, emorraġija konguntivali, emorraġija tal-murliti, emorraġija minn tumur intrakranjali, emorraġija laringeali, ekkimozi, żieda fit-tendenza li titbenġel, emorraġija wara xi proċedura, purpura, emorraġija tal-ġilda, tiċrit ta' aneuriżmu, emorraġija arterjali, emorraġija fl-għajn, emorraġija gastrika, gastroduwodenite emorraġika, emorraġija gastrointestinali, ematemesi, emorraġija, puplesija emorraġika, melaena, mestrwazzjoni esaġerata, hruġ ta' demm mid-dwiefer, haemothorax, emorraġija wara l-menopawsa, proktite emorraġika, ematoma fil-kliewi, emorraġija fil-milsa, emorraġija taħt id-dwiefer, emorraġija subarakinojde, emorraġija trakeali, emorraġija minn tumur.
- e: Pressjoni għolja tinkludi: pressjoni għolja, kriżi ipertensiva, żieda fil-pressjoni diastolika tad-demmm, u żieda fil-pressjoni tad-demmm.
- f: Uġiġh gastrointestinali u addominali jinkludi: skumdità addominali, uġiġh addominali, uġiġh fil-parti addominali t'isfel, uġiġh fil-parti addominali ta' fuq, sensittività addominali, skonfort epigastriku, u wġiġh gastrointestinali.
- g: Infjammazzjoni orali tinkludi: ulċera aftuża, stomatite, glossite, ulċerazzjoni fil-ħalq, u infjammazzjoni mukożali.
- h: Uġiġh orali jinkludi: uġiġh orali, glossodinija, u wġiġh orofaringeali.
- i: Ħsara epatoċellulari u epatite jinkludu: ferita fil-fwied ikkaġunata mill-mediċina, steatozi tal-fwied, u ferita kolestatika fil-fwied.
- j: Insuffiċjenza tal-kliewi jinkludu: insuffiċjenza prerrenali akuta, insuffiċjenza tal-kliewi, ferita akuta tal-kliewi, u nekrozi tubulari tal-kliewi.
- k: Fistula mhux gastrointestinali tinkludi każijiet ta' fistula li sseħħ barra mill-istonku u l-imsaren, bħal fistula trakeali, fistula trakeoesofagali, fistula esofagali, fistula tal-passaġġ ġenitali tal-mara, u fistula tal-ġilda.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), pressjoni għolja, ġiet irrappurtata f'41.9% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus (l-inċidenza ta' pressjoni għolja ta' Grad 3 jew Grad 4 kienet ta' 12.9%) u 10.0% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'everolimus (l-inċidenza ta' pressjoni għolja ta' Grad 3 jew Grad 4 kienet ta' 2.0%). Iż-żmien medjan għall-bidu fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kien ta' 4.9 ġimghat (kwalunkwe grad) u 6.9 ġimghat (Grad \geq 3).

Fl-istudju DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), pressjoni għolja (li tinkludi pressjoni għolja, krizi ipertensiva, zieda fil-pressjoni diastolika tad-demm, u zieda fil-pressjoni tad-demm), ġew irrappurtati fi 72.8% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u f'16.0% tal-pazjenti fil-grupp ttratt bi placebo. Iż-żmien medjan għall-bidu f'pazjenti ttratti b'lenvatinib kien ta' 16-il jum. Reazzjonijiet ta' Grad 3 jew oghla (li jinkludu 1 reazzjoni ta' Grad 4) sehhew f'44.4% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib meta mqabbla ma' 3.8% tal-pazjenti ttratti bi placebo. Il-maġġoranza tal-każijiet irkupraw jew fiequ wara l-interruzzjoni jew it-tnaqqis tad-doża, li sehhew fi 13.0% u 13.4% tal-pazjenti, rispettivament. F'1.1% tal-pazjenti, il-pressjoni għolja wasslet għat-twaqqif permanenti tal-kura.

Proteinurija (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), proteinurija ġiet irrappurtata fi 30.6% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus (8.1% kienu ta' Grad 3) u 14.0% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'everolimus (2.0% kienu ta' Grad 3). Il-medjan taż-żmien għall-bidu ta' proteinurija kien ta' 6.1 ġimghat (kwalunkwe grad) u 20.1 ġimgha (Grad >3) fil-grupp ta' pazjenti ttratti b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. Il-proteinurija wasslet għal twaqqif permanenti tal-kura f'4.8% tal-pazjenti.

Fl-istudju DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), il-proteinurija ġiet irrappurtata fi 33.7% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u fi 3.1% tal-pazjenti fil-grupp ttratti bi placebo. Il-medjan taż-żmien għall-bidu kien ta' 6.7 ġimghat. Reazzjonijiet ta' Grad 3 sehhew f'10.7% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u fl-ebda pazjent ttratt bi placebo. Il-maġġoranza tal-każijiet kellhom riżultat ta' rkupru jew fejqan wara l-interruzzjoni jew it-tnaqqis tad-doża, li sehhew f'16.9% u 10.7% tal-pazjenti, rispettivament. Il-proteinurija wasslet għal twaqqif permanenti tal-kura f'0.8% tal-pazjenti.

Insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), 8.1% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib u everolimus, żviluppaw insuffiċjenza tal-kliewi, u 3.2% żviluppaw indeboliment tal-kliewi (9.7% tal-pazjenti kellhom avveniment ta' indeboliment jew insuffiċjenza tal-kliewi ta' Grad 3). Fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'everolimus wahdu, 2.0% tal-pazjenti żviluppaw insuffiċjenza tal-kliewi (2.0% kienu ta' Grad 3).

Fl-istudju dwar DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), 5.0% tal-pazjenti żviluppaw insuffiċjenza tal-kliewi u 1.9% żviluppaw indeboliment tal-kliewi (3.1% tal-pazjenti kellhom avveniment ta' Grad \geq 3 f'każ ta' insuffiċjenza jew indeboliment tal-kliewi). Fil-grupp tal-placebo, 0.8% tal-pazjenti żviluppaw insuffiċjenza jew indeboliment tal-kliewi (0.8% kienu ta' Grad \geq 3).

Disfunzjoni kardijaka (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), porzjon ta' tfigh 'il barra mnaqqas/insuffiċjenza kardijaka ġew irrappurtati f'4.8% tal-pazjenti (3.2% kienu ta' Grad \geq 3) fil-grupp li ġie ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus, u 4.0% fil-grupp ta' everolimus (2.0% kienu Grad \geq 3). Iż-żmien medjan għal bidu ta' porzjon ta' tfigh 'il barra mnaqqas u insuffiċjenza kardijaka kien ta' 15.7 ġimghat (kwalunkwe grad), u 32.8 ġimgha (Grad \geq 3) fil-grupp ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus.

Fl-istudju dwar DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), porzjon ta' tfigh 'il barra mnaqqas/insuffiċjenza kardijaka ġie rrapportat f'6.5% tal-pazjenti (1.5% kienu ta' Grad \geq 3) fil-grupp li kien ttratt b'lenvatinib, u 2.3% fil-grupp tal-placebo (l-ebda wiehed ma kien ta' Grad \geq 3).

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

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), kien hemm avveniment wiehed ta' PRES (Grad 3) fil-grupp ttratt b'lenvatinib, li sehh wara 18.4 ġimghat ta' kura. Ma kien hemm l-ebda rapporti fil-grupp ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus, jew fil-grupp ttratt b'everolimus waħdu.

Fl-istudju dwar DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), kien hemm 1 avveniment ta' PRES (Grad 2) fil-grupp ttratt b'lenvatinib, u l-ebda rapporti fil-grupp tal-placebo.

Fost 1,166-il pazjent ttratt b'lenvatinib, kien hemm 4 każijiet (0.3%) ta' PRES (0.3% kienu ta' Grad 3 jew 4), li kollha fiequ wara l-kura/jew interruzzjoni tad-doża, jew twaqqif permanenti.

Epatotossicità (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), l-iktar reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied li ġew irrappurtati b'mod komuni fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kienu żidiet tal-livelli tal-enzimi fil-fwied, li jinkludu żidiet f'alanine aminotransferase (9.7%), aspartate aminotransferase (4.8%), alkaline phosphatase (4.8%), u bilirubina fid-demem (3.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' avvenimenti fil-fwied f'pazjenti kien ta' 6.7 ġimghat (kwalunkwe grad) u 14.2 ġimghat (Grad \geq 3) fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. Reazzjonijiet ta' Grad 3 relatati mal-fwied sehhew fi 3.2% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. Reazzjonijiet relatati mal-fwied wasslu għal interruzzjonijiet fid-doża u tnaqqis f' 1.6% u 1.6% tal-pazjenti, rispettivament, u għall-waqfien permanenti fi 3.2% tal-pazjenti.

Fl-istudju DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), l-iktar reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied li ġew irrappurtati b'mod komuni kienu ipoalbuminemija (9.6% lenvatinib vs 1.5% placebo) u żidiet fil-livelli tal-enzimi fil-fwied, li jinkludu żidiet f'alanine aminotransferase (7.7% lenvatinib vs. 0 placebo), aspartate aminotransferase (6.9% lenvatinib vs. 1.5% placebo), u bilirubina fid-demem (1.9% lenvatinib vs. 0 placebo). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjonijiet fil-fwied f'pazjenti ttratti b'lenvatinib kien ta' 12.1 ġimghat. Reazzjonijiet ta' Grad 3 jew oghla relatati mal-fwied (li jinkludu każ 1 ta' Grad 5 ta' insuffiċjenza tal-fwied) sehhew f'5.4% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib meta mqabbla ma' 0.8% tal-pazjenti ttratti bi placebo. Reazzjonijiet relatati mal-fwied wasslu għal interruzzjonijiet fid-doża u tnaqqis f' 4.6% u 2.7% tal-pazjenti, rispettivament, u għal twaqqif permanenti f'0.4%.

Fost 1,166-il pazjenti ttratti b'lenvatinib, kien hemm 3 każijiet (0.3%) ta' insuffiċjenza tal-fwied, kollha b'riżultat fatali. Wiehed sehh f'pazjent bla ebda metastasi tal-fwied. Kien hemm ukoll każ ta' epatite akuta f'pazjent mingħajr metastasi tal-fwied.

Tromboemboliżmi arterjali (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), 1.6% tal-pazjenti fil-grupp ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus irrappurtaw avvenimenti tromboemboliċi arterjali. Iż-żmien sal-bidu kien ta' 69.6 ġimghat. Fil-grupp ta' everolimus, 6.0% tal-pazjenti irrappurtaw tromboemboliżmu arterjali (4.0% kienu ta' Grad \geq 3). Fl-istudju dwar DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), avvenimenti tromboemboliċi arterjali ġew irrappurtati f'5.4% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u fi 2.3% tal-pazjenti fil-grupp ttratt bi placebo.

Fost 1,166 pazjent li ġew ttratti b'lenvatinib, kien hemm 5 każijiet (0.4%) ta' tromboemboliżmi arterjali (3 każijiet ta' infart mijokardijaku u 2 każijiet ta' incident ċerebrovaskulari) b'riżultat fatali.

Emorraġija (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), emorraġija ġiet irrappurtata fi 38.7% (8.1% kienu ta' Grad \geq 3) tal-grupp ta' pazjenti ttratti b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. Reazzjonijiet li sehhew b'incidenza ta' \geq 2.0% fuq il-placebo kienu: epistassi (22.6%), ematurija (4.8%), ematoma (3.2%), u emorraġija gastrika (3.2%). Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu kien ta' 10.2 ġimghat (kwalunkwe grad) u 7.6 ġimghat (Grad \geq 3) fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. L-incidenza ta' emorraġija serja kienet ta' 4.8% (emorraġija ċerebrali, emorraġija gastrika u emartroži). Twaqqif minħabba avvenimenti emorraġiċi sehh fi 3.2% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt

b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. Kien hemm każ wiehed ta' emorraġija ċerebrali fatali fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus, u każ wiehed ta' emorraġija fatali intrakranjali fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib.

Fl-istudju DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), emorraġija ġiet irrappurtata f' 34.9% (1.9% kienu ta' Grad ≥ 3) tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u fi 18.3% (3.1% kienu ta' Grad ≥ 3) tal-pazjenti ttratti bi placebo. Reazzjonijiet li sehhew b'incidenza ta' $\geq 0.75\%$ fuq il-placebo kienu: epistassi (11.9%), ematurija (6.5%), kontużjoni (4.6%), hrug ta' demm mill-ħanek (2.3%), ematokeżija (2.3%), emorraġija mir-rektum (1.5%), ematoma (1.1%), emorraġija mill-murliti (1.1%), emorraġija laringeali (1.1%), tikek żgħar vjola fuq il-gilda (1.1%), u emorraġija minn tumur intrakranjali (0.8%). F'din il-prova, kien hemm każ wiehed ta' emorraġija intrakranjali fatali fost 16-il pazjent li rċiew lenvatinib u li kellhom metastasi tas-CNS fil-linja bażi.

Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu f' pazjenti ttratti b'lenvatinib kien ta' 10.1 ġimġhat. Ma ġew osservati l-ebda differenzi bejn pazjenti ttratti b'lenvatinib u pazjenti ttratti bi placebo, fl-incidenzi ta' reazzjonijiet avversi serji (3.4% vs 3.8%), reazzjonijiet li wasslu għal twaqqif prematur (1.1% vs 1.5%), jew reazzjonijiet li wasslu għall-interruzzjoni (3.4% vs. 3.8%) jew it-twaqqif (0.4% vs. 0) tad-doża.

Fost 1,166-il pazjent li ġew ttratti b'lenvatinib, Grad 3 jew aktar ġiet irrappurtata fi 2% tal-pazjenti, 3 pazjenti (0.3%) kellhom emorraġija ta' Grad 4, u 5 pazjenti (0.4%) kellhom reazzjoni ta' Grad 5 li tinkludi emorraġija arterjali, aċċessjoni emorraġika, emorraġija minn tumur intrakranjali, emoptisi u emorraġija tat-tumur.

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

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), ipokalcemija ġiet irrappurtata fi 8.1% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus (3.2% kienu ta' Grad ≥ 3), u 4.0% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'everolimus (l-ebda wiehed ma kien ta' Grad ≥ 3). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' ipokalcemija kien ta' 28.3 ġimġhat (kwalunkwe grad) u 45.9 ġimġhat (Grad ≥ 3) fil-grupp ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. Kien hemm TEAE (treatment-emergent adverse event, avveniment avvers li jiżviluppa mill-kura) wiehed ta' Grad 4. L-ebda avvenimenti ta' ipokalcemija ma kienu jehtiegu tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tad-doża, u l-ebda pazjent ma waqqaf il-kura b'mod permanenti minħabba ipokalcemija.

Fl-istudju DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), l-ipokalcemija ġiet irrappurtata fi 12.6% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib kontra l-ebda każijiet fil-parti tal-istudju dwar il-placebo. Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu f' pazjenti ttratti b'lenvatinib kien ta' 11.1 ġimġhat. Reazzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 sehhew f' 5.0% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib vs 0 pazjenti ttratti bi placebo. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet fiequ wara kura ta' appogg, mingħajr interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża, li sehhew f' 1.5% u 1.1% tal-pazjenti, rispettivament; 1 pazjent b'ipokalcemija ta' Grad 4 waqqaf il-kura b'mod permanenti.

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

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), 1.6% tal-każijiet ta' appendicite perforata (ta' Grad 3) fil-grupp ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus; ma kien hemm l-ebda rapporti fil-grupp ttratt b'lenvatinib jew b'everolimus.

Fl-istudju DTC, avvenimenti ta' perforazzjoni gastrointestinali jew fistula ġew irrappurtati f' 1.9% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u f' 0.8% tal-pazjenti fil-grupp ttratt bi placebo.

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 hlief l-istonku jew fl-imsaren, ġew osservati f'indikazzjonijiet varji. Reazzjonijiet ġew irrappurtati f' diversi punti ta' ħin matul il-kura, 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)

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), żidiet fl-intervall tal-QTc li kienu akbar minn 60 ms, ġew irrappurtati fi 11% tal-pazjenti fil-grupp ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. L-inċidenza ta' intervall tal-QTc akbar minn 500 ms kien ta' 6% tal-pazjenti fil-grupp ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus. Ma kien hemm l-ebda rapporti ta' titwil tal-intervall tal-QTc akbar minn 500 ms jew ta' żidiet akbar minn 60 ms li sehew fil-grupp ttratt b'everolimus.

Fl-istudju DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), titwil fl-intervall tal-QT/QTc ġie rrapportat fi 8.8% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u f'1.5% tal-pazjenti fil-grupp ttratt bi placebo. L-inċidenza tat-titwil fl-intervall tal-QT ta' aktar minn 500 ms kienet ta' 2% fil-pazjenti ttratti b'lenvatinib meta mqabbla ma' l-ebda rapporti fil-grupp tal-placebo.

Żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde tad-demem (ara sezzjoni 4.4 Indeboliment ta' soppressjoni tal-ormon li jistimula t-tirojde/Disfunzjoni tat-tirojde) (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), l-ipotirojdiżmu sehħ f'24% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus, u fi 2% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'everolimus. L-avvenimenti kollha ta' ipotirojdiżmu fil-grupp li kien qed jiġi ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus kienu ta' Grad 1 jew 2. F'pazjenti b'TSH normali fil-linja bażi, ġiet osservata żieda fil-livell ta' TSH wara l-linja bażi f'60.5% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib flimkien ma' everolimus meta mqabbla ma' xejn f'pazjenti ttratti li kienu qed jirċievu everolimus waħdu.

Fl-istudju DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), 88% tal-pazjenti kollha kellhom livell ta' TSH fil-linja bażi li kien inqas minn jew daqs 0.5 mU/L. F'dawk il-pazjenti b'TSH normali fil-linja bażi, ġiet osservata żieda fil-livell ta' TSH 'il fuq minn 0.5 mU/L wara l-linja bażi f'57% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib meta mqabbla ma' 14% tal-pazjenti ttratti bil-placebo.

Dijarea (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC (ara sezzjoni 5.1), id-dijarea ġiet irrappurtata fi 80.6% tal-pazjenti fil-grupp li ġie ttratt b'lenvatinib flimkien ma' everolimus (21.0% kienu ta' Grad ≥ 3) u f'34.0% tal-pazjenti fil-grupp ttratt b'everolimus (2.0% kienu ta' Grad ≥ 3). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4.1 ġimgħat (kwalunkwe grad) u 8.1 ġimgħat (Grad ≥ 3) fil-grupp ta' lenvatinib flimkien ma' everolimus. Id-dijarea kienet l-aktar kawża frekwenti ta' interruzzjoni/tnaqqis tad-doża u reggħet sehħet minkejja t-tnaqqis fid-doża. Id-dijarea rriżultat fi twaqqif f'pazjent wiehed.

Fl-istudju dwar DTC (ara l-SmPC ta' Lenvima), id-dijarea ġiet irrappurtata fi 67.4% tal-pazjenti fil-grupp li kien ttratt b'lenvatinib (9.2% kienu ta' Grad ≥ 3) u f'16.8% tal-pazjenti fil-grupp ttratt bil-placebo (l-ebda wiehed ma kien ta' Grad ≥ 3).

Popolazzjoni pedjatrika

Ara sezzjoni 4.2) għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Anzjani

Hemm dejta limitata dwar pazjenti li jkollhom ≥ 75 sena b'RCC. Madankollu f'DTC, pazjenti li kellhom ≥ 75 sena kienu aktar probabbli li jkollhom pressjoni għolja ta' Grad 3 jew 4, proteinurija, tnaqqis fl-aptit, u deidratazzjoni.

Sess tal-persuna

F'pazjenti b'DTC, in-nisa kellhom inċidenza oġhla ta' pressjoni għolja (li tinkludi pressjoni għolja ta' Grad 3 jew 4), proteinurija, u PPE, filwaqt li l-irġiel kellhom inċidenza oġhla ta' porzjon ta' tfigħ 'il barra mnaqqas u perforazzjoni gastrointestinali u l-formazzjoni ta' fistula.

Origini etnika

Hemm dejta limitata dwar pazjenti Asjatiċi b'RCC. Madankollu, f'DTC, pazjenti Asjatiċi kellhom inċidenza oġhla minn pazjenti Kawkasi ta' edema periferali, pressjoni għolja, għejja, PPE, proteinurija, tromboċitopenija, u żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde tad-demem.

Pressjoni għolja fil-linja bażi

F'DTC, pazjenti bi pressjoni għolja fil-linja bażi kellhom inċidenza oghla ta' pressjoni għolja, proteinurija, dijarea, u deidratazzjoni, u kellhom każijiet aktar serji ta' deidratazzjoni, pressjoni baxxa, emboliżmu pulmonari, effużjoni plewrali malinna, fibrillazzjoni atrijali, u sintomi GI (uġiġħ addominali, dijarea, rimettar) ta' Grad 3 jew 4. F'RCC, pazjenti bi pressjoni għolja fil-linja bażi, kellhom inċidenza oghla ta' deidratazzjoni, ghejja, u pressjoni għolja ta' Grad 3 jew 4.

Dijabete fil-linja bażi

F'RCC, pazjenti b'dijabete fil-linja bażi, kellhom inċidenza oghla ta' pressjoni għolja, ipertrigliceridemija u insuffiċjenza akuta tal-kliewi ta' Grad 3 jew 4.

Indeboliment tal-fwied

Hemm dejta limitata dwar pazjenti b'indeboliment tal-fwied f'RCC. Madankollu, f'pazjenti b'DTC b'indeboliment tal-fwied fil-linja bażi kellhom inċidenza oghla ta' pressjoni għolja u PPE, u inċidenza oghla ta' pressjoni għolja ta' Grad 3 jew 4, astenja, ghejja, u ipokalċemija, meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

Indeboliment tal-kliewi

F'DTC, pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi kellhom inċidenza oghla ta' pressjoni għolja ta' Grad 3 jew 4, proteinurija, ghejja, stomatite, edema periferali, trombocitopenija, deidratazzjoni, QT imtawwal fuq l-elettrokardjogram, ipotirojdiżmu, iponatremija, zieda fl-ormon li jstimula t-tirojde tad-dem, pnemonja meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll inċidenza oghla ta' reazzjonijiet tal-kliewi u tendenza lejn inċidenza oghla ta' reazzjonijiet tal-fwied. F'RCC, pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi, kellhom inċidenza oghla ta' ghejja ta' Grad 3.

Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <60 kg

Hemm dejta limitata dwar pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <60 kg f'RCC. Madankollu, f'pazjenti b'DTC b'piż baxx tal-ġisem (<60 kg) kellhom inċidenza oghla ta' PPE, proteinurija ta' Grad 3 jew 4, ipokalċemija u iponatremija, u tendenza lejn inċidenza oghla ta' tnaqqis fl-aptit ta' Grad 3 jew 4.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-oghla doži ta' lenvatinib studjati klinikament kienu 32 mg u 40 mg kuljum. Żbalji aċċidentali tal-medikazzjoni li rriżultaw f'doži waħidhom ta' 40 sa 48 mg seħhew ukoll fil-provi kliniċi. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina osservati b'mod frekwenti f'dawn id-doži kienu pressjoni għolja, dardir, dijarea, ghejja, stomatite, proteinurija, uġiġħ ta' ras, u aggravament ta' PPE. Kien hemm ukoll rapporti ta' doża eċċessiva b'lenvatinib li jinvolvu għotjiet ta' doži 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 kura ta' appoġġ skont il-htieġa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, inibituri ta' proteina kinase; Kodiċi ATC: L01XE29

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 proaŋġjoġeniċi 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) PDGFR α , KIT, u RET. Il-kombinazzjoni ta' lenvatinib u everolimus wriet zieda fl-attività antiaŋġjoġenika 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 mediċina wahidha.

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 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 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.

Effikaċja klinika u sigurtà

Twettqet prova multiċentrika, li fiha l-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, biex tistabbilixxi s-sigurtà u l-effikaċja ta' lenvatinib mogħti waħdu jew flimkien ma' everolimus f'individwi b'RCC avanzat jew metastatiku, li ma jistax jitnehħa 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 rċievew 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 avanzat jew metastatiku li ma jistax jitnehħa b'operazzjoni wara kura waħda fil-passat b'VEGF immirat. Total ta' 62 pazjent irċievew 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 ir-Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 (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 individwu 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 allokatu 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' kura. 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-dijanjsi sal-ewwel doża kien ta' 32 xahar fil-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus, u 33 xahar fil-parti tal-istudju 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-rizultat tal-effikaċja primarja, ibbażat fuq rispons tat-tumur evalwat mill-investigatur, kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) 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-rizultat tal-effikaċja kienu jinkludu sopravivenza globali (OS, overall survival) u r-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, objective response rate) 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 5 u Figura 1). Ibbażat fuq ir-rizultati 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 terapija 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 5 u Figura 2). L-istudju ma kellux il-potenza neċessarja għall-analiżi ta' OS.

L-effett tal-kura 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-rizultati għal ORR kienu konsistenti ma' dawg 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 individwu ma kellu rispons oġġettiv fil-parti tal-istudju dwar everolimus ($P < 0.0001$) favur il-parti tal-istudju dwar lenvatinib flimkien ma' everolimus.

Tabella 5 Rizultati tal-effikaċja f'karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg	lenvatinib 24 mg	everolimus 10 mg (N=50)
Sopravivenza Hielsa 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 <i>P</i> lenvatinib + everolimus vs everolimus	0.0005	-	-
Sopravivenza Minghajr Progressjoni (PFS)^a minn Revizjoni 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 <i>P</i> 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)	-	-
Rata ta' Rispons Ogġettiv n (%) minn Evalwazzjoni tal-Investigatur			
Risponsi shah	1 (2)	0	0
Risponsi parzjali	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Rata ta' Rispons Ogġettiv	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 ngabret id-dejta = 13 ta' Ġunju, 2014

Il-perċentwali huma bbażati fuq in-numru totali ta' individwi fis-Sett ta' Analizi Shiha fil-grupp rilevanti ta' kura.

CI = intervall ta' kunfidenza; NE = mhux estimabbli

^aPoint estimates huma bbażati fuq il-metodu Kaplan-Meier, u n-95% CIs huma bbażati fuq il-Greenwood formula bl-użu ta' log-log transformation.

^bProporzjon ta' periklu stratifikat hu bbażat fuq il-mudell tar-rigressjoni Cox stratifikat, li jinkludu l-kura bhala fattur kovarjat, u l-emoglobina u l-calcium fis-serum ikkoreġut bhala strata. Il-metodu Efron intuża għall-korrezzjoni għal avvenimenti marbuta.

^cData sa meta ngabret id-dejta = 31 ta' Lulju, 2015

Figura 1: Kaplan-Meier Plot ta' Sopravivenza Minghajr Progressjoni (Stima tal-Investigatur)

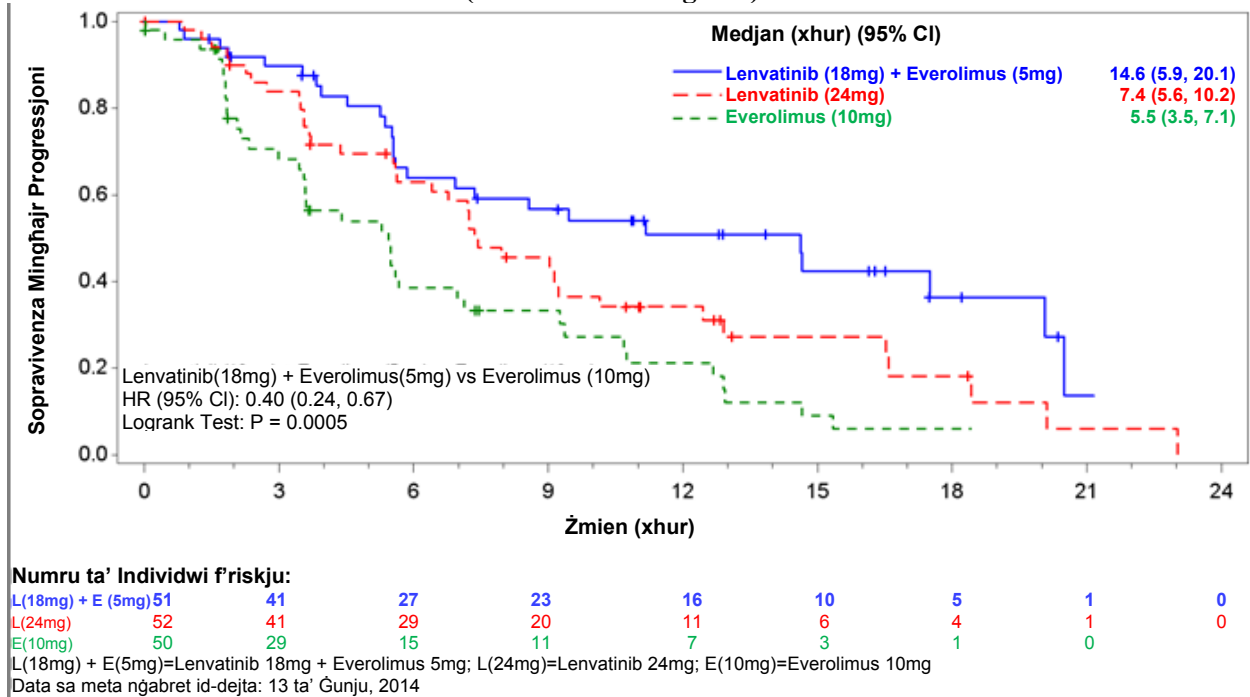
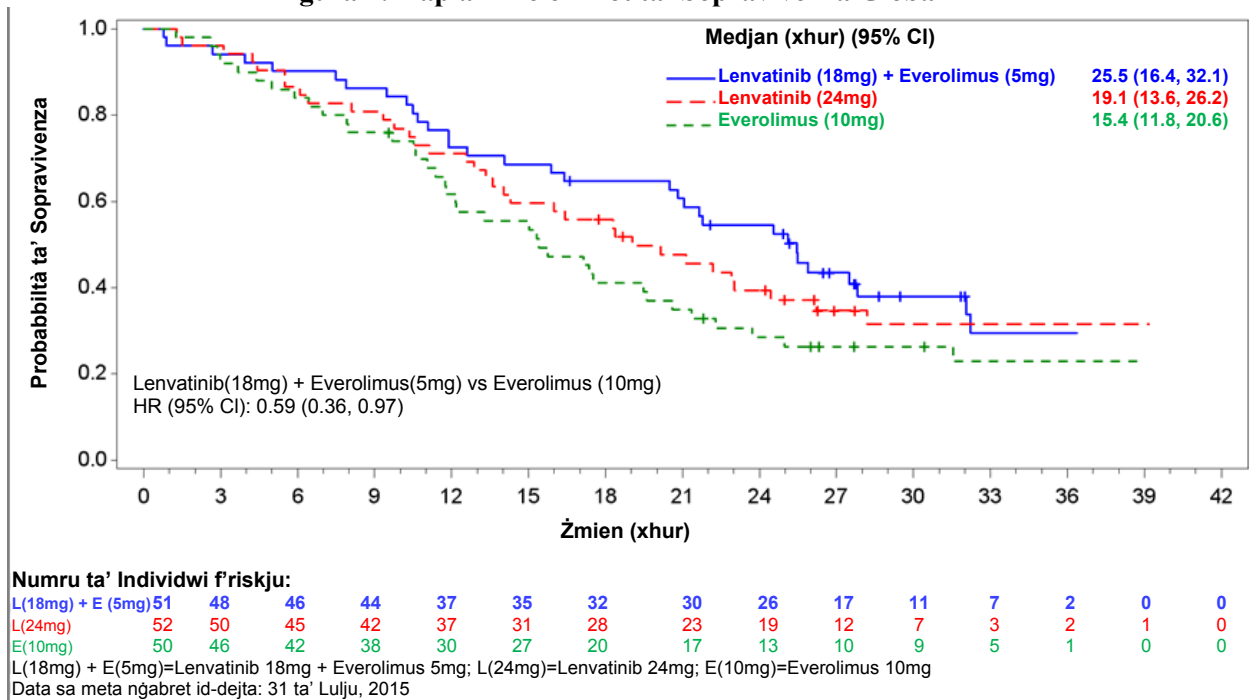


Figura 2: Kaplan-Meier Plot ta' Sopravivenza Globali



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'lenvatinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-Karċinoma taċ-Ċelluli tal-Kliwi (RCC, Renal Cell Carcinoma).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Lenvatinib jiġi assorbit malajr wara l-ġhoti orali, bit- t_{max} li tipikament tiġi osservata minn siegħa sa 4 iġhat wara l-ġhoti 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-oġhla konċentrazzjonijiet fil-plażma jittardjaw b'saġhtejn. Il-bijodisponibilità assoluta ma gietx stabbilita fil-bnedmin; madankollu, dejta minn studju dwar il-massa-bilanċ jissuġġerixxi li hi ta' madwar 85%.

Distribuzzjoni

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' α 1-acid glycoprotein u γ -globulin.

In vitro, il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' lenvatinib fid-demem 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 giet 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 (V_z/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 (V_z/F_{SS}) kien ukoll ġeneralment konsistenti u varja minn 43.2 L sa 121 L.

Bijotrasformazzjoni

In vitro, ċitokrom P450 3A4 intwera bħala l-isoforma predominanti (>80%) involuta fil-metaboliżmu medjat minn P450 ta' lenvatinib. Madankollu, dejta *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) giet 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-ġhoti, 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-demem, rispettivament.

Dejta minn studju dwar il-bilanċ tal-massa fil-bniedem u l-eliminazzjoni tindika li lenvatinib jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bniedem. Il-passaġġi metabolici 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 arrangament mill-ġdid intramolekulari tal-konjugati cysteinylglycine u cysteine, b'dimerizzazzjoni sussegwenti. Dawn ir-rotot metabolici *in vivo* jallinjaw mad-dejta pprovduta fl-istudji *in vitro* bl-użu ta' bijomaterjali umani.

Studji dwar it-trasportaturi in vitro

Jekk joghġbok 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-ghoti ta' lenvatinib radjutikkettat lil 6 pazjenti b'tumuri solidi, madwar żewġ terzi u kwart tar-radjutikketta ġew eliminati fl-ippurġar u fl-awrina, rispettivament. Il-metabolit M3 kien l-analit predominanti fl-ippurġar (~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 nġhataw dozi waħidhom u multipli ta' lenvatinib darba kuljum, l-esponiment għal lenvatinib (C_{max} u AUC) 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 wiehed minnhom kellu indeboliment hafif 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 rċiew doża ta' 10 mg. Il-half-life medjana kienet komparabbli f'individwi b'indeboliment hafif, 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 tal-kura).

L-esponiment għal lenvatinib, ibbażat fuq AUC_{0-t} u dejta dwar AUC_{0-inf} , kien ta' 119%, 107%, u 180% tan-normal għal individwi b'indeboliment hafif, moderat, u sever tal-fwied, rispettivament. Mhux magħruf jekk hemmx bidla fit-twaħħil tal-proteina fil-plażma f'individwi b'indeboliment tal-fwied. 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 wiehed minnhom kellu indeboliment hafif, 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 dejta dwar AUC_{0-inf} kien ta' 101%, 90%, u 122% tan-normal għal individwi b'indeboliment hafif, moderat, u sever tal-kliewi, rispettivament. Mhux magħruf jekk hemmx bidla fit-twaħħil tal-proteina fil-plażma f'individwi b'indeboliment tal-kliewi. Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ.

Età, sess tal-persuna, piż, razza

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

Pazjenti pedjatriċi ma ġewx studjati.

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

Fl-istudji dwar it-tossicità ta' dozi 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 (nekrozi fibrinojde arterjali, diġenerazzjoni medjali, jew emorragija) fil-firien, klieb u xadini cynomolgus. Livelli għoljin ta'

transaminase assoċjati ma' sinjali ta' epatotossicità, ġew osservati wkoll fil-firien, klieb u xadini. Ir-riversibbiltà tat-tibdil tossikoloġiku ġiet osservata fit-tmien tal-perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimghat fl-ispeċi kollha tal-annimali investigati.

Ġenotossicità

Lenvatinib ma kienx ġenotossiku.

Ma sarux studji b'lenvatinib dwar il-karċinogeneċità.

Tossicità 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-tossicità b'dozi 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-tmien tal-perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimghat.

L-ġhoti ta' lenvatinib matul l-organogenezi, irriżulta f'embrijoletalità u teratoġenicità 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/m² 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 antiangjoġeniku.

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

Studji dwar it-tossicità f'annimali ġuvenili

Il-mortalità kienet it-tossicità 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 sensitività dejjem tizdied għat-tossicità b'età dejjem tonqos. Għalhekk, il-mortalità tista' tiġi attribwita għal kumplikazzjonijiet relatati ma' lezjonijiet duwodenali primarji b'kontribut possibbli minn tossiċitajiet addizzjonali f'organi fil-mira immaturi.

It-tossicità 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 lezjonijiet attribwibbli għal effetti farmakoloġiċi (incisors, femur [plates tat-tkabbir epiphyseal], kliewi, adrenali, u duwodenu) ġew osservati wkoll fil-firien ġuvenili.

6. TAGHRIF 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

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

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 kapsula

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja
E-mail: medinfo_de@eisai.net

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

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Awissu 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Ir-Renju Unit

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

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

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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà 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)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

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

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

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

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

EU/1/16/1128/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kisplyx 4 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

Eisai

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

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

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

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

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

EU/1/16/1128/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kisplyx 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

Eisai

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Kisplyx 4 mg kapsuli ibsin Kisplyx 10 mg kapsuli ibsin

lenvatinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu 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-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti 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 tiehu Kisplyx
3. Kif għandek tiehu Kisplyx
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen 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' everolimus għall-kura ta' pazjenti b'kanċer avanzat tal-kliewi (karċinoma avanzata taċ-ċelluli tal-kliewi) fejn kuri oħrajn (l-hekk imsejha "terapija VEGF immirata") ma jkunux għenu biex titwaqqaf il-marda.

Kif jahdem Kisplyx

Kisplyx jimblokka l-azzjoni ta' grupp ta' proteini li jissejhu receptor tyrosine kinases (RTKs), li huma involuti fl-iżvilupp ta' vini godda li jissupplixxu ossiġnu u nutrijenti għaċ-ċelluli u jgħinuhom jikbru. Dawn il-proteini jistgħu jkunu prezenti 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-demem li l-kanċer ikun jehtieg.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kisplyx

Tihux Kisplyx jekk:

- inti allergiku għal lenvatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- qed tredda' (ara s-sezzjoni hawn taht fuq Kontraċezzjoni, tqala u treddigh).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Kisplyx jekk:

- għandek pressjoni tad-demem għolja

- inti mara li tista' tohroġ tqila (ara s-sezzjoni "Kontraċezzjoni, tqala u treddiġh" hawn taht).
- 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-fejqaq tal-feriti. Kisplyx jista' jerga' jinbeda ladarba jiġi stabbilit fejqan adegwat tal-ferita.
- għandek aktar minn 75 sena
- tappartjeni għal grupp etniku li mhux Abjad jew Asjatiku
- tizen inqas minn 60 kg
- ikollhom storja medika ta' passaġġi mhux normali (magħrufa bhala fistula) bejn organi differenti fil-ġisem jew minn organu lejn il-ġilda

Qabel ma tiehu Kisplyx, it-tabib tiegħek jista' jwettaq xi testijiet u tad-demmm, pereżempju jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm u l-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi tiegħek u biex jara jekk għandekx livelli baxxi ta' melh u livelli għoljin ta' ormon li jstimula l-ormoni fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti r-riżultati ta' dawn it-testijiet miegħek u jiddeċiedi jekk inti tistax tingħata Kisplyx. Jista' jkollok bżonn ta' kura addizzjonali b' medicini oħrajn, li tiehu doża aktar baxxa ta' Kisplyx, jew li toqgħod aktar attent minhabba zieda fir-riskju ta' effetti sekondarji.

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

Tfal u adolexxenti

Kisplyx mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti. L-effetti ta' Kisplyx f'persuni li jkollhom inqas minn 18-il sena mhumiex magħrufa.

Medicini oħra u Kisplyx

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Dan jinkludi preparazzjonijiet li ġejjin mill-hxejjex u medicini mingħajr riċetta.

Kontraċezzjoni, tqala u treddiġh

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

- Uża kontraċezzjoni effettiva hafna waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, u għal mill-inqas xahar wara li tispicċa l-kura.
- Tihux Kisplyx jekk inti qed tippjana li tinqabad tqila waqt il-kura tiegħek. Dan hu għaliex il-medicina tista' tagħmel ħsara serja lit-tarbija tiegħek.
- Jekk tohroġ tqila waqt li qed tiġi tratta b'Kisplyx, għid lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk il-kura għandhiex titkompla.
- Treddax jekk qed tkun tiehu Kisplyx. Dan hu għaliex il-medicina tgħaddi ġol-ħalib tas-sider u tista' tagħmel ħsara serja lit-tarbija mredda' tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kisplyx jista' jikkawża effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Evita s-sewqan jew it-thaddim ta' magni jekk thossok stordut jew għajjen.

3. Kif għandek tiehu Kisplyx

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

Kemm għandek tiehu

- 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' Kispilyx hi ta' 10 mg darba kuljum (1 kapsula ta' 10 mg) flimkien ma' kapsula waħda ta' 5 mg ta' everolimus darba kuljum.
- It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża jekk ikollok effetti sekondarji.

Kif għandek tiehu din il-mediċina

- Tista' tiehu l-kapsuli mal-ikel jew fuq stonku vojti.
- Ibla' l-kapsuli shaħ mal-ilma jew mahlulin. Biex thollhom, ferra' mgharfa ilma jew meraq tat-tuffieh f' tazza żgħira u poġġi l-kapsuli fil-likwidu minghajr ma tkissirhom jew tghaffiġhom. Ħalli mill-inqas 10 minuti u mbagħad hawwad għal mill-inqas 3 minuti biex tholl il-qxur tal-kapsuli. Ixrob it-taħlita. Wara li tixrob, žid l-istess ammont ta' ilma jew meraq tat-tuffieh, hawwad u ibla.
- Ħu l-kapsuli bejn wiehed u ieħor fl-istess hin kuljum.
- Persuni li jieħdu ħsieb il-pazjent m'għandhomx jifħu l-kapsuli biex jevitaw esponiment għall-kontenut tal-kapsula.

Għal kemm žmien għandek tiehu Kispilyx

Normalment, inti se tkompli tiehu din il-mediċina sakemm tkun qed tikseb benefiċċju.

Jekk tiehu Kispilyx aktar milli suppost

Jekk tkun hadt aktar Kispilyx milli suppost, kellek lil tabib jew spiżjar immedjatament. Ħu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

Jekk tinsa tiehu Kispilyx

M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ doži fl-istess hin) biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tiehu.

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

- Jekk ikun baqa 12-il siegħa jew aktar sad-doża li jmiss: hu d-doża li tkun insejt tiehu hekk kif tiftakar. Imbagħad, hu d-doża li jmiss fil-hin normali.
- Jekk ikun fadal inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss: aqbez id-doża li tkun insejt tiehu. Imbagħad, hu d-doża li jmiss fil-hin normali.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin - jista' jkollok bżonn ta' kura medika urġenti:

- thoss tmewwit jew dgħufija fuq naha waħda tal-ġisem, uġiġh ta' ras qawwi, aċċessjoni, konfużjoni, diffikultà biex titkellem, tibdil fil-vista jew thossok stordut - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' puplesija, hrug ta' demm fil-moħħ, jew l-effett fuq il-moħħ ta' žieda qawwija fil-pressjoni tad-demm.
- uġiġh jew pressjoni fis-sider, uġiġh f' dirgħajk, fid-dahar, fl-ghonq jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, rata mghaġġla jew irregolari ta' tahbit tal-qalb, sogħla, kulur kahlani fix-xufftejn jew fis-swaba', thossok ghajjen hafna – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema tal-qalb, embolu tad-demm fil-pulmun tiegħek jew tnixxija ta' arja mill-pulmun tiegħek għal go sidrek li twaqqaf il-pulmun tiegħek milli jintefah.
- uġiġh qawwi f'żaqkek (addome) - dan jista' jkun minhabba toqba fil-hajt tal-imsaren tiegħek jew fistula (toqba fl-imsaren tiegħek li tinfed għal parti oħra tal-ġisem jew tal-ġilda minn go passagġ qisu tubu).
- ippurgar iswed, qisu qatran, jew bid-demm, jew tisgħol id-demm - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hrug ta' demm go ġismek.

- dijarea, thossok imdardar u tirremetti - dawn huma effetti sekondarji komuni hafna 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.

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

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

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

- pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa
- telf ta' aptit jew telf ta' piż
- thossok imdardar jew tirremetti, stitikezza, dijarea, uġiġħ ta' żaqq, indigestjoni
- thossok għajjen jew dgħajjef hafna
- ikollok lehnek maħnuq
- nefha tar-riġlejn
- raxx
- ħalq xott, bl-uġiġħ, jew infjammat, thoss toġhma stramba f'ħalqek
- uġiġħ tal-ġogi u tal-muskoli
- thossok stordut
- telf ta' xagħar
- hrug ta' demm (l-aktar komunement li tinfarag, iżda wkoll tipi oħrajn ta' hrug ta' demm, bħal demm fl-awrina, tbengil, hrug ta' demm mill-hanek jew mill-ġnub tal-imsaren)
- problemi biex torqod
- livelli għoljin ta' proteina fl-awrina u infezzjonijiet urinarji (żieda fil-frekwenza meta tagħmel l-awrina u wġiġħ meta tagħmel l-awrina)
- uġiġħ ta' ras u wġiġħ ta' dahar
- ħmura, uġiġħ u nefha tal-ġilda fuq l-idejn u s-saqajn (sindrome tal-idejn-saqajn)
- tibdil fir-rizultati tat-testijiet tad-demmm għal-livelli tal-potassium (baxxi), livelli tal-calcium (baxxi), kolesterol (għoli) u ormon li jstimula t-tirojde (għoli)
- tirojde mhux attiva biżżejjed (għeja, żieda fil-piż, stitikezza, thoss il-bard, ġilda xotta)
- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demmm li jistgħu jwasslu għal tbengil u diffikultà fil-fejqan tal-feriti

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- telf ta' fluwidu mill-ġisem (deidratazzjoni)
- palpitazzjonijiet tal-qalb
- ġilda xotta, thaxxin u ħakk tal-ġilda
- thossok minfuh jew ikollok il-gass fl-imsaren
- problemi tal-qalb jew emboli tad-demmm fil-pulmun (diffikultà biex tiehu nifs, uġiġħ fis-sider) jew f'organi oħrajn
- ma thossokx tajjeb
- puplesija
- infjammazzjoni fil-marrara
- fistula anali (kanal żgħir li jiffirma bejn l-anus u l-ġilda tal-madwar)
- tibdil fir-rizultati tat-testijiet tad-demmm tal-fwied enzymes, ċelluli tad-demmm bojod (baxxi), magnesium fid-demmm (baxx)
- bidliet fir-rizultati tat-testijiet tad-demmm għall-funzjoni tal-kliewi u insuffiċjenza tal-kliewi
- żieda fil-lipase u f'amylase (enzimi involuti fid-diġestjoni)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- infezzjoni bl-uġiġħ jew irritazzjoni qrib l-anus
- puplesija żgħira
- ħsara fil-fwied
- uġiġħ sever fil-parti tax-xellug ta' fuq taz-żaqq (addome) li jista' jkun assoċjat ma' deni, tertir ta' bard, dardir u rimettar

- infjammazzjoni fil-frixa
- problemi tal-fejtan tal-feriti
- uġiġh qawwi tad-dahar, sider jew żaqq assoċjat mat-tiċrit tal-ħajt tal-aorta u l-ħruġ ta' demm intern.

Mhux Maghrufa (l-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati sa minn meta lenvatinib beda jinbiegħ, iżda l-frekwenza li bihom isehħu mhijiex maghrufa)

- 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 godda jew mhux tas-soltu, bħal sogħla meta tibra'.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Lenvatinib

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u folja wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħzen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità'.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri 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'"C" 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'"C" fuq l-għatu, u "LENV 10 mg" fuq il-korp.
- Il-kapsuli jiġu f'folji tal-polyamide/aluminium/PVC b'kisja ta' folji tal-aluminju push through f'kaxxi tal-kartun ta' 30 kapsula.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja
E-mail: medinfo_de@eisai.net

Manifattur

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Ir-Renju Unit.

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Lietuva

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

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
(Nemčija)

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)

Sverige

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

United Kingdom

Eisai Europe Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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