ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LENVIMA 4 mg kapsuli ibsin
LENVIMA 10 mg kapsuli ibsin

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

LENVIMA 4 mg kapsuli ibsin

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

LENVIMA 10 mg kapsuli ibsin

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

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

LENVIMA 4 mg kapsuli ibsin

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

LENVIMA 10 mg kapsuli ibsin

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

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer Differenzjat tat-Tirojde (Differentiated thyroid cancer, DTC)

LENVIMA bħala monoterapija hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'karċinoma tat-tirojde, progressiva, lokalment avvanzata jew metastatika, differenzjata (papillari/follikulari/ċelluli ta' Hürthle) (DTC), refrattarja għal iodine radjuattiva (RAI).

Karċinoma Epatoċellolari (Hepatocellular Carcinoma, HCC)

LENVIMA bħala monoterapija hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'karċinoma epatoċellulari avvanzata jew li ma tistax titneħħa (hepatocellular carcinoma, HCC) li ma rċevew l-ebda terapija sistemika qabel (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma Endometrijali (Endometrial Carcinoma, EC)

LENVIMA flimkien ma' pembrolizumab hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'karċinoma endometrijali avvanzata jew rikorrenti (endometrial carcinoma, EC) li għandhom progressjoni tal-marda waqt jew wara trattamenti preċedenti b'terapija li fiha l-platinum fi kwalunkwe ambjent u mhumiex kandidati għal kirurġija ta' kura jew radjazzjoni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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; 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).

Pożoloġija

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

It-trattament għandu jitkompla sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

Kanċer differenzjat tat-tirojde (Differentiated thyroid cancer, DTC)

Id-doża rakkomandata ta' kuljum ta' lenvatinib hija ta' 24 mg (żewġ kapsuli ta' 10 mg u kapsula waħda ta' 4 mg) darba kuljum. Id-doża ta' kuljum għandha tiġi modifikata kif meħtieġ skont il-pjan ta' mmaniġġjar tad-doża/tossiċità.

Aġġustamenti fid-doża u twaqqif għad-DTC

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

Għal tossiċitajiet relatati ma' lenvatinib (ara Tabella 4), meta jkun hemm fejqan/titjib ta' reazzjoni avversa għal Grad 0 sa 1 jew fil-linja bażi, il-kura għandha titkompla f'doża mnaqqsa ta' lenvatinib kif issuġġerit f'Tabella 1.

Tabella 1 Modifikazzjonijiet fid-doża mid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' lenvatinib f'pazjenti b'DTC[a]

Livell tad-doża	Doża ta' kuljum	Numru ta' kapsuli
Doża rakkomandata ta' kuljum	24 mg mill-ħalq darba kuljum	Żewġ kapsuli ta' 10-mg u kapsula waħda ta' 4-mg
L-ewwel tnaqqis fid-doża	20 mg mill-ħalq darba kuljum	Żewġ kapsuli ta' 10-mg
It-tieni tnaqqis fid-doża	14 mg mill-ħalq darba kuljum	Kapsula waħda ta' 10-mg u kapsula waħda ta' 4-mg
It-tielet tnaqqis fid-doża	10 mg mill-ħalq darba kuljum[a]	Kapsula waħda ta' 10-mg

a: Tnaqqis addizzjonali fid-doża għandu jiġi kkunsidrat fuq bażi ta' pazjent individwali għax id-dejta disponibbli għal dożi taħt 10 mg hi limitata.

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

Karċinoma Epatoċellulari

Id-doża rakkomandata ta' kuljum ta' lenvatinib hija ta' 8 mg (żewġ kapsuli ta' 4 mg) darba kuljum għall-pazjenti b'piż tal-ġisem ta' < 60 kg u 12 mg (tliet kapsuli ta' 4 mg) darba kuljum għall-pazjenti

b'piż tal-ġisem ta' ≥ 60 kg. L-aġġustamenti tad-doża huma bbażati biss fuq it-tossiċitajiet osservati u mhux fuq tibdil fil-piż tal-ġisem osservat matul il-kura. Id-doża ta' kuljum għandha tiġi modifikata, kif meħtieġ, skont il-pjan ta' mmaniġġjar tad-doża/tossiċità.

Aġġustamenti fid-doża u Twaqqif għall-HCC

L-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi jista' jkun jeħtieġ l-interruzzjoni tad-doża, l-aġġustament, jew it-twaqqif tat-terapija b'lenvatinib. Reazzjonijiet avversi minn ħfief sa moderati (eż., Grad 1 jew 2) ġeneralment ma jkunux jeħtieġu l-interruzzjoni ta' lenvatinib, ħlief jekk ikunu intollerabbli għall-pazjent minkejja li jkun qed jingħata kura ottimali. Għal tossiċitajiet relatati ma' lenvatinib, ara Tabella 4. Dettalji dwar il-monitoraġġ, l-aġġustament tad-doża u t-twaqqif huma pprovduti f'Tabella 2.

Tabella 2 Modifikazzjonijiet tad-doża mid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' lenvatinib f'pazjenti b'HCC			
Doża tal-Bidu		**≥60 kg BW 12 mg (tliet kapsuli ta' 4-mg mill-ħalq darba kuljum)**	**<60 kg BW 8 mg (żewġ kapsuli ta' 4-mg mill-ħalq darba kuljum)**
Tossiċitajiet Persistenti u Intollerabbli ta' Grad 2 jew Grad 3[a]			
Reazzjoni Avversa	**Modifikazzjoni**	**Doża Aġġustata[b] (≥60 kg BW)**	**Doża Aġġustata[b] (<60 kg BW)**
L-ewwel okkorrenza[c]	Interrompi sakemm tirriżolvi għal Grad 0-1 jew għal-linja bażi[b]	8 mg (żewġ kapsuli ta' 4-mg) mill-ħalq darba kuljum	4 mg (kapsula waħda ta' 4-mg) mill-ħalq darba kuljum
It-tieni okkorrenza (l-istess reazzjoni jew reazzjoni ġdida)	Interrompi sakemm tirriżolvi għal Grad 0-1 jew għal-linja bażi[b]	4 mg (kapsula waħda ta' 4-mg) mill-ħalq darba kuljum	4 mg (kapsula waħda ta' 4-mg) mill-ħalq jum iva, jum le
It-tielet okkorrenza (l-istess reazzjoni jew reazzjoni ġdida)	Interrompi sakemm tirriżolvi għal Grad 0-1 jew għal-linja bażi[b]	4 mg (kapsula waħda ta' 4-mg) mill-ħalq jum iva, jum le	Waqqaf
Tossiċitajiet li huma ta' periklu għall-ħajja (Grad 4): Waqqaf[e]			
a. Agħti bidu għall-immaniġġjar mediku għad-dardir, rimettar jew dijarea qabel ma tinterrompi jew tnaqqas id-doża. b. Naqqas id-doża suċċessivament abbażi tal-livell tad-doża preċedenti (12 mg, 8 mg, 4 mg jew 4 mg jum iva, jum le). c. Tossiċità ematoloġika jew proteinurija: l-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għall-ewwel okkorrenza. d. Għat-tossiċità ematoloġika, id-dożaġġ jista' jerġa' jinbeda meta jirriżolvi għal Grad 2; proteinurija, erġa' ibda meta jirriżolvi għal inqas minn 2 g/24 siegħa. e. Bl-esklużjoni tal-anormalitajiet tal-laboratorju meqjusa li mhumiex ta' periklu għall-ħajja, li għandhom jiġu immaniġġjati bħala Grad 3.			

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

Karċinoma Endometrijali (EC)

Id-doża rakkomandata ta' LENVIMA hi ta' 20 mg mill-ħalq darba kuljum, flimkien ma' pembrolizumab f'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 400 mg kull 6 ġimgħat, mogħtija bħala infużjoni ġol-vina għal 30 minuta, sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli jew progressjoni tal-marda (ara sezzjoni 5.1).

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) għal pembrolizumab għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ.

Aġġustamenti fid-doża u Twaqqif għal EC

Għal tossiċitajiet relatati ma' lenvatinib ara Tabella 4. Meta tagħti LENVIMA flimkien ma' pembrolizumab, interrompi, naqqas id-doża ta', jew waqqaf LENVIMA kif xieraq (ara Tabella 3). Waqqaf pembrolizumab b'mod temporanju jew waqqfu għalkollox skont l-istruzzjonijiet fl-SmPC għal pembrolizumab. L-ebda tnaqqis fid-doża mhu rakkomandat għal pembrolizumab.

Tabella 3 Modifikazzjonijiet fid-doża mid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' lenvatinib f'pazjenti b'EC[a]		
Doża tal-Bidu flimkien ma' pembrolizumab		20 mg mill-ħalq darba kuljum (żewġ kapsuli ta' 10 mg)
Tossiċitajiet Persistenti u Intollerabbli ta' Grad 2 jew Grad 3		
Reazzjoni Avversa	**Modifikazzjoni**	**Doża Aġġustata**
L-ewwel okkorrenza	Interrompi sakemm titjieb għal Grad 0-1 jew għal-linja bażi	14 mg mill-ħalq darba kuljum (kapsula waħda ta' 10 mg + kapsula waħda ta' 4 mg)
It-tieni okkorrenza (l-istess reazzjoni jew reazzjoni ġdida)	Interrompi sakemm titjieb għal Grad 0-1 jew għal-linja bażi	10 mg mill-ħalq darba kuljum (kapsula waħda ta' 10 mg)
It-tielet okkorrenza (l-istess reazzjoni jew reazzjoni ġdida)	Interrompi sakemm tirriżolvi għal Grad 0-1 jew għal-linja bażi	8 mg mill-ħalq darba kuljum (żewġ kapsuli ta' 4 mg)
Tossiċitajiet li huma ta' periklu għall-ħajja (Grad 4): Waqqaf[b]		

a. Id-dejta disponibbli għal dożi taħt 8 mg hi limitata.
b. It-trattament għandu jitwaqqaf f'każ ta' reazzjonijiet ta' theddida għall-ħajja (eż., Grad 4) bl-eċċezzjoni ta' anormalitajiet tal-laboratorju li jiġu ġġudikati li mhumiex ta' theddida għall-ħajja, f'liema każ għandhom jiġu mmaniġġjati bħala reazzjonijiet severi (eż., Grad 3).

Tabella 4 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	Titjieb għal Grad 0, 1 jew 2 Ara l-gwida dettaljata f'Tabella 5 f'sezzjoni 4.4.
	Grad 4	Waqqaf	Tkomplix.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi li jeħtieġu tibdil fid-doża ta' lenvatinib			
Reazzjoni avversa	**Severità**	**Azzjoni**	**Naqqas id-doża u kompli lenvatinib**
Proteinurija	≥ 2 g / 24 siegħa	Interrompi	Titjieb għal inqas minn 2 g / 24 siegħa.
Sindrome nefrotiku	-------	Waqqaf	Tkomplix.
Indeboliment jew insuffiċjenza tal-kliewi	Grad 3	Interrompi	Jitjiebu għal Grad 0-1 jew sal-linja bażi.
	Grad 4*	Waqqaf	Tkomplix.
Disfunzjoni kardijaka	Grad 3	Interrompi	Titjieb għal Grad 0-1 jew sal-linja bażi.
	Grad 4	Waqqaf	Tkomplix.
Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)/sindrome ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)	Kwalunkwe grad	Interrompi	Ikkunsidra li terġa' tibda b'doża mnaqqsa jekk jitjieb għal Grad 0-1.
Epatotossiċità	Grad 3	Interrompi	Titjieb għal Grad 0-1 jew sal-linja bażi.
	Grad 4*	Waqqaf	Tkomplix.
Tromboemboliżmi arterjali	Kwalunkwe grad	Waqqaf	Tkomplix.
Emorraġija	Grad 3	Waqqaf	Titjieb għal Grad 0-1.
	Grad 4	Interrompi	Tkomplix.
Perforazzjoni gastrointestinali jew fistula	Grad 3	Interrompi	Titjieb għal Grad 0-1 jew sal-linja bażi.
	Grad 4	Waqqaf	Tkomplix.
Fistula mhux gastrointestinali	Grad 4	Waqqaf	Tkomplix.
Titwil tal-intervall tal-QT	>500 ms	Interrompi	Jitjieb għal <480 ms jew sal-linja bażi.
Dijarea	Grad 3	Interrompi	Titjieb għal Grad 0-1 jew sal-linja bażi.
	Grad 4 (minkejja mmaniġġjar mediku)	Waqqaf	Tkomplix.
*Anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 4 li jkunu ġġudikati li mhumiex ta' theddida għall-ħajja, jistgħu jiġu mmaniġġjati bħala reazzjonijiet severi (eż., Grad 3).			

Popolazzjonijiet speċjali

DTC

Pazjenti li jkollhom ≥75 sena, ta' razza Asjatika, b'komorbiditajiet (bħal pressjoni għolja, u indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi), jew b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 60 kg, jidhru li għandhom tollerabilità mnaqqsa għal lenvatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti kollha minbarra dawk b'indeboliment sever tal-fwied jew tal-kliewi) (ara hawn taħt) għandhom jibdew il-kura bid-doża

rakkomandata ta' 24 mg, u wara dan, id-doża għandha tiġi aġġustata b'mod addizzjonali fuq il-bażi tat-tollerabilità individwali.

HCC

Pazjenti ≥75 sena, ta' razza bajda jew tas-sess femminil jew dawk b'linja bażi tal-indeboliment tal-fwied agħar (punteġġ Child-Pugh A ta' 6 meta mqabbel ma' punteġġ ta' 5) jidhru li għandhom tollerabbiltà inqas għal lenvatinib.

Pazjenti b'HCC minbarra dawk b'indeboliment tal-fwied moderat u sever jew b'indeboliment tal-kliewi sever għandhom jibdew il-kura bid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 8 mg (żewġ kapsuli ta' 4 mg) għal piż tal-ġisem ta' < 60 kg u ta' 12 mg (tliet kapsuli ta' 4 mg) għal piż tal-ġisem ta' ≥ 60 kg, u wara d-doża għandha tiġi aġġustata sussegwentement fuq il-bażi tat-tollerabbiltà individwali.

Pazjenti bi pressjoni għolja

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

DTC

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ abbażi tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Child-Pugh A) jew moderat (Child-Pugh B) tal-fwied. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C), id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 14 mg meħuda darba kuljum. Aġġustamenti addizzjonali tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa fuq il-bażi tat-tollerabilità individwali. Irreferi wkoll għal sezzjoni 4.8.

HCC

Fil-popolazzjonijiet tal-pazjenti li ġew irreġistrati fl-istudju tal-HCC, l-ebda aġġustamenti tad-doża ma kienu meħtieġa abbażi tal-funzjoni tal-fwied f'dawk il-pazjenti li kellhom indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A). Id-dejta limitata ħafna disponibbli mhijiex suffiċjenti biex tippermetti rakkomandazzjoni ta' dożaġġ għall-pazjenti b'HCC b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B). Monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà globali huwa rakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Lenvatinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C) u mhuwiex rakkomandat għall-użu f'dawn il-pazjenti.

EC

Hemm dejta limitata għall-kombinazzjoni ta' lenvatinib ma' pembrolizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu tal-kombinazzjoni mhu meħtieġ abbażi tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Child-Pugh A) jew moderat (Child-Pugh B) tal-fwied. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C), id-doża rakkomandata tal-bidu ta' lenvatinib hija ta' 10 mg meħuda darba kuljum. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' pembrolizumab għad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Aġġustamenti addizzjonali tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa fuq il-bażi tat-tollerabilità individwali.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

DTC

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ abbażi tal-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 14 mg 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 (ara sezzjoni 4.8).

HCC

L-ebda aġġustamenti fid-doża mhuma meħtieġa abbażi tal-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied. Id-dejta disponibbli ma tippermettix rakkomandazzjoni ta' dożaġġ għall-pazjenti b'HCC u b'indeboliment tal-kliewi sever.

EC

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

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 sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Lenvatinib m'għandux jintuża fi tfal iżgħar minn sentejn minħabba tħassib 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). Ebda dejta mhi 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 sezzjoni 4.8).

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Jekk ma tintużax fil-ħin tal-preparazzjoni, is-suspensjoni ta' lenvatinib tista' tinħażen f'kontenitur mgħotti u trid tiġi mkessħa f'temperatura ta' bejn 2 ºC u 8 ºC għal massimu ta' 24 siegħa. Wara li

titneħħa mill-friġġ is-suspensjoni għandha titħawwad għal madwar 30 sekonda qabel l-użu. Jekk ma tingħatax fi żmien 24 siegħa, is-suspensjoni għandha tintrema.

Għall-użu flimkien ma' pembrolizumab, irreferi għall-SmPC ta' pembrolizumab.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
Treddigħ (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni għolja

Pressjoni għolja ġiet irrappurtata f'pazjenti ttratti b'lenvatinib; normalment din isseħħ kmieni fil-kors tal-kura (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demm (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-ħtieġa għal interruzzjonijiet u tnaqqis tad-doża ta' lenvatinib. Sustanzi kontra l-pressjoni għolja għandhom jinbdew hekk kif pressjoni tad-demm għolja tiġi kkonfermata. Il-pressjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata wara ġimgħa ta' kura b'lenvatinib, u mbagħad kull ġimagħtejn 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'waħda mill-klassijiet ta' mediċini kontra l-pressjoni għolja għandha tinbeda meta tiġi osservata pressjoni tad-demm għolja. Għal dawk il-pazjenti li jkunu diġà fuq prodott mediċinali kontra l-pressjoni għolja, id-doża tas-sustanza kurrenti tista' tiżdied, jekk ikun xieraq, jew sustanza waħda jew aktar ta' klassi differenti ta' mediċina kontra l-pressjoni għandha tiżdied. Meta jkun meħtieġ, immaniġġja l-pressjoni għolja kif rakkomandat f'Tabella 5.

Tabella 5 Immaniġġjar rakkomandat ta' pressjoni għolja

Livell ta' Pressjoni tad-Demm (*Blood pressure*, BP)	**Azzjoni rakkomandata**
BP sistolika ta' ≥140 mmHg sa <160 mmHg jew BP dijastolika ta' ≥90 mmHg sa <100 mmHg	Kompli lenvatinib u ibda t-terapija kontra l-pressjoni għolja, jekk il-pazjent ma jkunx diġà qed jirċeviha JEW Kompli lenvatinib u żid id-doża tat-terapija kurrenti kontra l-pressjoni għolja jew ibda terapija addizzjonali kontra l-pressjoni għolja.
BP sistolika ta' ≥160 mmHg jew BP dijastolika ta' ≥100 mmHg minkejja l-aħjar terapija kontra l-pressjoni għolja	1. Waqqaf lenvatinib 2. Meta BP sistolika tkun ta' ≤150 mmHg, BP dijastolika ta' ≤95 mmHg, u l-pazjent kien fuq doża stabbli ta' terapija kontra l-pressjoni għolja għal mill-inqas 48 siegħa, kompli lenvatinib f'doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 5 Immaniġġjar rakkomandat ta' pressjoni għolja	
Livell ta' Pressjoni tad-Demm (*Blood pressure*, BP)	**Azzjoni rakkomandata**
Konsegwenzi ta' theddida għall-ħajja (pressjoni għolja malinna, defiċit newroloġiku, jew kriżi ta' pressjoni għolja)	Intervent urġenti hu indikat. Waqqaf lenvatinib u ibda mmaniġġjar mediku adattat.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata lenvatinib, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Proteinurija

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

Epatotossiċità

F'DTC, reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied, l-aktar irrappurtati b'mod komuni f'pazjenti ttratti b'lenvatinib, kienu jinkludu żidiet f'alanine aminotransferase (ALT), f'aspartate aminotransferase (AST), u fil-bilirubina fid-demm. Insuffiċjenza tal-fwied u epatite akuta (<1%; ara sezzjoni 4.8) ġew irrappurtati f'pazjenti b'DTC ittratti b'lenvatinib. Każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied ġeneralment ġew irrappurtati f'pazjenti b'marda progressiva tal-metastasi tal-fwied.

F'pazjenti b'HCC ittratti b'lenvatinib fil-prova REFLECT, ir-reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied inkluż enċefalopatija tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied (inkluż reazzjonijiet fatali) kienu rrappurtati bi frekwenza akbar (ara Sezzjoni 4.8) meta mqabbla ma' pazjenti ttratti b'sorafenib. Pazjenti b'indeboliment epatiku agħar u/jew b'ammont akbar ta' tumur tal-fwied fil-linja bażi, kellhom riskju akbar li jiżviluppaw enċefalopatija tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied. Enċefalopatija tal-fwied seħħet ukoll b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ta' 75 sena u aktar. Madwar nofs l-avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-fwied u terz tal-avvenimenti ta' enċefalopatija tal-fwied kienu rrappurtati f'pazjenti bi progressjoni tal-marda.

Dejta f'pazjenti b'HCC b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) hija limitata ħafna u attwalment m'hemmx dejta disponibbli għal pazjenti b'HCC b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C). Peress li lenvatinib jiġi eliminat permezz tal-metaboliżmu tal-fwied, żieda fl-esponiment fil-pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat sa sever hija mistennija.

F'EC, ir-reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied li kienu rrappurtati bl-aktar mod komuni f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib u bi pembrolizumab kienu jinkludu żidiet f'alanine aminotransferase (ALT) u f'aspartate aminotransferase (AST). Ġew irrappurtati insuffiċjenza tal-fwied u epatite (<1%; ara sezzjoni 4.8) f'pazjenti b'EC ttrattati b'lenvatinib u bi pembrolizumab.

Monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà globali hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn ħafif sa moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).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. Pazjenti b'HCC għandhom jiġu mmonitorjati għal deterjorament tal-funzjoni tal-fwied, inkluż enċefalopatija tal-fwied. F'każ ta' epatotossiċità, interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi

Avvenimenti ta' indeboliment tal-kliewi u insuffiċjenza tal-kliewi ġew irrappurtati f'pazjenti ttratti b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-fattur ta' riskju primarju identifikat kienet deidratazzjoni u/jew ipovolemija minħabba tossiċità gastrointestinali. Tossiċità gastrointestinali għandha tiġi mmaniġġjata b'mod attiv sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' żvilupp ta' indeboliment jew insuffiċjenza tal-kliewi. 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).

Dijarea

Id-dijarea ġiet irrappurtata b'mod frekwenti f'pazjenti ttratti b'lenvatinib, u normalment seħħet kmieni fil-kors tal-kura (ara sezzjoni 4.8). Immaniġġjar mediku fil-pront tad-dijarea għandu jinbeda sabiex tiġi evitata d-deidratazzjoni. Lenvatinib għandu jitwaqqaf fil-każ ta' persistenza ta' dijarea ta' Grad 4 minkejja mmaniġġjar mediku.

Disfunzjoni kardijaka

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

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

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

Tromboemboliżmi arterjali

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

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Emorraġija

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

L-eżamijiet u l-kura sussegwenti tal-variċi tal-esofagu f'pazjenti b'ċirrożi tal-fwied għandhom jitwettqu skont l-istandard tal-kura qabel ma' tinbeda l-kura b'lenvatinib.

F'każ ta' ħruġ ta' demm, interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża, jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3).

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

Titwil tal-intervall tal-QT

Titwil tal-intervall tal-QT/QTc ġie rrappurtat b'inċidenza ogħla f'pazjenti ttratti b'lenvatinib milli f'pazjenti ttratti bi plaċebo (ara sezzjoni 4.8). L-elettrokardjogrammi għandhom jiġu mmonitorjati fil-linja bażi u b'mod perjodiku matul il-kura fil-pazjenti kollha b'attenzjoni partikolari għal dawk bis-sindrome konġenitali ta' QT twil, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb, bradiarritmiji, u dawk li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT, li jinkludu antiarritmiċi ta' Klassi Ia u III. Lenvatinib għandu jitwaqqaf fil-każ ta' żvilupp ta' titwil tal-intervall tal-QT ta' >500 ms. Lenvatinib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa meta t-titwil tal-QTc jitjieb għal <480 ms jew jiġi fil-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. L-elettroliti (magnesium, potassium u calcium) għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku 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' soppressjoni tal-ormon li jistimula t-tirojde/Disfunzjoni tat-tirojde

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

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

Kumplikazzjonijiet tal-fejqan tal-feriti

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

Osteonekrożi tax-xedaq (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ)

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

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

Pazjenti b'ECOG PS ta' ≥ 2 ġew esklużi mill-istudji kliniċi (ħlief għall-karċinoma tat-tirojde).

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

Studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra (DDI, drug-drug interaction) f'pazjenti morda bil-kanċer wera li l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' midazolam (substrat sensittiv ta' CYP3A4 u Pgp) ma nbidlux meta ntuża lenvatinib. Għalhekk mhux mistenni li jkun hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti bejn lenvatinib u substrati oħra ta' CYP3A4/Pgp.

Kontraċettivi orali

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jevitaw li joħorġu tqal u jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt li jkunu fuq il-kura b'lenvatinib u għal mill-inqas xahar wara li jispiċċaw il-kura. 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 teratoġeniku meta ngħata lil firien u l-fniek (ara sezzjoni 5.3).

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

Treddigħ

Mhux magħruf jekk lenvatinib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Lenvatinib u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib tal-firien (ara sezzjoni 5.3). Riskju lit-trabi tat-twelid jew lil tfal żgħar ma jistax jiġi eskluż, u għalhekk lenvatinib hu kontraindikat waqt it-treddigħ (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Lenvatinib għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni, minħabba effetti mhux mixtieqa bħal għeja 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

DTC

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti (li jseħħu f'≥30% tal-pazjenti) huma pressjoni għolja (68.6%), dijarea (62.8%), tnaqqis fl-aptit (51.5%), tnaqqis fil-piż (49.1%), għeja (45.8%), dardir (44.5%), proteinurija (36.9%), stomatite (35.8%), rimettar (34.5%), disfonija (34.1%), uġigħ ta' ras (34.1%), u s-sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar (PPE) (32.7%). Il-pressjoni għolja u l-proteinurija għandhom tendenza li jseħħu kmieni matul il-kura b'lenvatinib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 sa 4 seħħew matul l-ewwel 6 xhur tal-kura, ħlief għad-dijarea, li seħħet matul il-kors kollu tal-kura, u telf ta' piż, li kellu tendenza li jkun kumulattiv maż-żmien.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji importanti kienu insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi (2.4%), tromboemboliżmi arterjali (3.9%), insuffiċjenza kardijaka (0.7%), emorraġija minn tumur intrakranjali (0.7%), PRES/RPLS (0.2%), u tromboemboliżmi arterjali (inċident ċerebrovaskulari (1.1%), attakk iskemiku temporanju (0.7%), u infart mijokardijaku (0.9%).

F'452 pazjent b'DTC refrattarja għal RAI, it-tnaqqis u t-twaqqif tad-doża kienu l-azzjonijiet meħuda għal reazzjoni avversa fi 63.1% u 19.5% tal-pazjenti rispettivament. Reazzjonijiet avversi li bl-aktar mod komuni wasslu għal tnaqqis fid-doża (f'≥5% tal-pazjenti) kienu pressjoni għolja, proteinurija, dijarea, għeja, PPE, tnaqqis fil-piż, u tnaqqis fl-aptit. Reazzjonijiet avversi li bl-aktar mod komuni wasslu għat-twaqqif ta' lenvatinib kienu proteinurija, astenija, pressjoni għolja, inċident ċerebrovaskulari, dijarea, u emboliżmu pulmonari.

HCC

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti (li seħħew fi ≥30% tal-pazjenti) huma l-pressjoni għolja (44.0%), dijarea (38.1%), tnaqqis fl-aptit (34.9%), għeja (30.6%), u tnaqqis fil-piż (30.4%).

L-aktar reazzjonijiet avversi importanti kienu insuffiċjenza tal-fwied (2.8%), enċefalopatija tal-fwied (4.6), emorraġija mill-variċi tal-esofagu (1.4%), emorraġija ċerebrali (0.6%), avvenimenti tromboemboliċi arterjali (2.0%) inkluż infart mijokardijaku (0.8%), infart ċerebrali (0.4%) u inċident ċerebrovaskulari (0.4%) u avvenimenti ta' insuffiċjenza/indeboliment tal-kliewi (1.4%). Kien hemm inċidenza akbar ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtofili f'pazjenti b'HCC (8.7% fuq lenvatinib meta mqabbel ma' tipi oħra ta' tumur li mhux HCC (1.4%)), li ma kienx assoċjat ma' infezzjoni, sepsis jew peronite batterjali.

F'496 pazjent b'HCC, modifikazzjoni (interruzzjoni jew tnaqqis) u t-twaqqif tad-doża kienu l-azzjonijiet meħuda għal reazzjoni avversa fi 62.3% u 20.2% tal-pazjenti rispettivament. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu b'mod l-aktar komuni għal modifikazzjonijiet tad-doża (f'≥5% tal-pazjenti) kienu tnaqqis fl-aptit, dijarea, proteinurija, pressjoni għolja, għeja, PPE u tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu b'mod l-aktar komuni għat-twaqqif ta' lenvatinib kienu enċefalopatija tal-fwied, għeja, żieda fil-bilirubina fid-demm, proteinurija u insuffiċjenza tal-fwied.

EC

Is-sigurtà ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab ġiet evalwata f'530 pazjent b'EC avvanzata li kienu qed jirċievu 20 mg lenvatinib darba kuljum u 200 mg pembrolizumab kull 3 ġimgħat. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (li seħħew f'≥20% tal-pazjenti) kienu pressjoni għolja (63%), dijarea (57%), ipotirojdiżmu (56%), dardir (51%), tnaqqis fl-aptit (47%), rimettar (39%), għeja (38%), tnaqqis fil-piż (35%), artralġja (33%), proteinurija (29%), stitikezza (27%), uġigħ ta' ras (27%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (27%), disfonija (25%), uġigħ addominali (23%), astenija (23%), sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar (23%), stomatite (23%), anemija (22%), u ipomanjesemija (20%).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (li seħħew f'≥5% tal-pazjenti) severi (Grad ≥3) kienu pressjoni għolja (37.2%), tnaqqis fil-piż (9.1%), dijarea (8.1%), żieda fil-lipase (7.7%), tnaqqis fl-aptit (6.4%), astenija (6%), għeja (6%), ipokalemija (5.7%), anemija (5.3%), u proteinurija (5.1%).

It-twaqqif ta' lenvatinib seħħ fi 30.6% tal-pazjenti, u t-twaqqif kemm ta' lenvatinib kif ukoll ta' pembrolizumab seħħ fi 15.3% tal-pazjenti minħabba reazzjoni avversa. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (li seħħew f'≥1% tal-pazjenti) li rriżultaw fit-twaqqif ta' lenvatinib kienu pressjoni għolja (1.9%), dijarea (1.3%), astenija (1.3%), tnaqqis fl-aptit (1.3%), proteinurija (1.3%), u tnaqqis fil-piż (1.1%).

Interruzzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib minħabba reazzjoni avversi seħħew f'63.2% tal-pazjenti. L-interruzzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib u pembrolizumab minħabba reazzjoni avversa seħħew f'34.3% tal-pazjenti. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (li seħħew f'≥5% tal-pazjenti) li rriżultaw fl-interruzzjoni ta' lenvatinib kienu pressjoni għolja (12.6%), dijarea (11.5%), proteinurija (7.2%), rimettar (7%), għeja (5.7%) u tnaqqis fil-piż (5.7%).

It-tnaqqis tad-doża ta' lenvatinib minħabba reazzjonijiiet avversi seħħ f'67.0% tal-pazjenti. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (li seħħew f'≥5% tal-pazjenti) li rriżultaw fit-tnaqqis tad-doża ta' lenvatinib kienu pressjoni għolja (16.2%), dijarea (12.5%), sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar (9.1%), għeja (8.7%), proteinurija (7.7%), tnaqqis fl-aptit (6.6%), dardir (5.5%), astenija (5.1%), u tnaqqis fil-piż (5.1%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-profil ta' sigurtà ta' lenvatinib bħala monoterapija huwa bbażat fuq dejta minn 452 pazjent b'DTC u 496 pazjent b'HCC; li tippermetti biss il-karatterizzazzjoni ta' reazzjonijiet avversi komuni tal-mediċina f'pazjenti b'DTC u HCC. Ir-reazzjonijiet avversi ppreżentati f'din is-sezzjoni huma bbażati fuq id-dejta ta' siġurtà ta' pazjenti b'DTC u b'HCC (ara sezzjoni 5.1).

Il-profil tas-sigurtà ta' lenvatinib bħala terapija kombinata huwa bbażat fuq dejta minn 530 pazjent b'EC ittrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab (ara sezzjoni 5.1).

Reazzjonijiet avversi osservati fil-provi kliniċi għal DTC, HCC u EC, u rrappurtati mill-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' lenvatinib huma elenkati f'Tabella 6. Il-kategorija tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi tirrappreżenta l-aktar stima konservattiva ta' frekwenza mill-popolazzjonijiet individwali. Reazzjonijiet avversi magħrufa li jseħħu b'lenvatinib jew bil-komponenti tat-terapija kombinata mogħtija waħedhom jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'dawn il-prodotti mediċinali meta jintużaw flimkien, anke jekk dawn ir-reazzjonijiet ma kinux irrappurtati fi studji kliniċi b'terapija kombinata.

Għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà ta' lenvatinib meta jingħata flimkien ma' mediċina oħra, irreferi għall-SmPC għall-komponent rispettiv tat-terapija kombinata (pembrolizumab).

Il-frekwenzi huma definiti kif ġej:

- Komuni ħafna (>1/10)
- Komuni (≥1/100 sa <1/10)
- Mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100)
- Rari (≥1/10,000 to <1/1,000)
- Rari ħafna (< 1/10,000)
- Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib[§]		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA)	**Monoterapija b'lenvatinib**	**Flimkien ma' pembrolizumab**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Komuni ħafna	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Mhux komuni	Axxess perineali	Axxess perineali
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		
Komuni ħafna	Tromboċitopenija[a, ‡] Limfopenija[a,‡] Lewkopenija[a,‡] Newtropenija[a,‡]	Tromboċitopenija[a,‡] Limfopenija[a,‡] Lewkopenija[a,‡] Newtropenija[a,‡] Anemija
Mhux komuni	Infart spleniku	
Disturbi fis-sistema endokrinarja		
Komuni ħafna	Ipotirojdiżmu Żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde tad-demm[*,‡]	Ipotirojdiżmu Żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde tad-demm[*] Ipertirojdiżmu
Komuni		Insuffiċjenza adrenali
Mhux komuni	Insuffiċjenza adrenali	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Komuni ħafna	Ipokalċemija[*‡] Ipokalemija[‡] Iperkolesterolemija[b,‡] Ipomanjesemija[b,‡] Tnaqqis fil-piż Tnaqqis fl-aptit	Ipokalċemija[*,‡] Ipokalemija[‡] Iperkolesterolemija[b,‡] Ipomanjesemija[b,‡] Tnaqqis fil-piż Tnaqqis fl-aptit
Komuni	Deidratazzjoni	Deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi		
Komuni ħafna	Insomnja	
Komuni		Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża		
Komuni ħafna	Sturdament Uġigħ ta' ras Indeboliment fis-sens tat-togħma	Sturdament Uġigħ ta' ras Indeboliment fis-sens tat-togħma
Komuni	Inċident ċerebrovaskulari[†]	
Mhux komuni	Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri Monoparesi Attakk iskemiku temporanju	Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri Inċident ċerebrovaskulari[†] Monoparesi Attakk iskemiku temporanju

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib[§]		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA)	**Monoterapija b'lenvatinib**	**Flimkien ma' pembrolizumab**
Disturbi fil-qalb		
Komuni	Infart mijokardijaku[c,†] Insuffiċjenza kardijaka Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramm Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra (ejection fraction)	Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramm
Mhux komuni		Infart mijokardijaku[c,†] Insuffiċjenza kardijaka Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra (ejection fraction)
Disturbi vaskulari		
Komuni ħafna	Emorraġija[d, *,†] Pressjoni għolja[e,*] Pressjoni baxxa	Emorraġija[d, *,†] Pressjoni għolja[e,*]
Komuni		Pressjoni baxxa
Mhux magħruf	Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Komuni ħafna	Disfonija	Disfonija
Komuni	Emboliżmu pulmonari[†]	Emboliżmu pulmonari[†]
Mhux komuni	Pnewmotoraċi	Pnewmotoraċi
Disturbi gastro-intestinali		
Komuni ħafna	Dijarea Uġigħ gastrointestinali u addominali[f] Rimettar Dardir Infjammazzjoni orali[g] Uġigħ fil-ħalq[h] Stitikezza Dispepsija Ħalq xott Żieda fil-lipase[‡] Żieda f'amylase[‡]	Dijarea Uġigħ gastrointestinali u addominali[f] Rimettar Dardir Infjammazzjoni orali[g] Uġigħ fil-ħalq[h] Stitikezza Ħalq xott Żieda fil-lipase Żieda f'amylase[‡]
Komuni	Fistula anali Gass	Pankreatite[i] Gass Dispepsija Kolite
Mhux komuni	Pankreatite[i] Kolite	Fistula anali

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib[§]		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA)	**Monoterapija b'lenvatinib**	**Flimkien ma' pembrolizumab**
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Komuni ħafna	Żieda fil-bilirubina tad-demm[j,*,‡] Ipoalbuminemija[j,*,‡] Żieda f'alanine aminotransferase[*,‡] Żieda f'aspartate aminotransferase[*‡] Żieda f'alkaline phosphatase tad-demm[‡] Żieda f'gamma-glutamyltransferase	Żieda fil-bilirubina tad-demm[j,*,‡] Ipoalbuminemija[j,*,‡] Żieda f'alanine aminotransferase[*,‡] Żieda f'aspartate aminotransferase[*,‡] Żieda f'alkaline phosphatase tad-demm[‡]
Komuni	Insuffiċjenza tal-fwied[k,*,†] Enċefalopatija tal-fwied[l,*,†] Funzjoni normali tal-fwied Koleċistite	Koleċistite Funzjoni normali tal-fwied Żieda f'gamma-glutamyltransferase
Mhux komuni	Ħsara epatoċellulari/epatite[m]	Insuffiċjenza tal-fwied[k,*†] Enċefalopatija tal-fwied[l,†] Ħsara epatoċellulari/epatite[m]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
Komuni ħafna	Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar Raxx Alopeċja	Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar Raxx
Komuni	Iperkeratożi	Alopeċja
Mhux komuni		Iperkeratożi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
Komuni ħafna	Uġigħ fid-dahar Artralġja Mijalġja Uġigħ fl-estremitajiet Uġigħ muskoloskeletriku	Uġigħ fid-dahar Artralġja Mijalġja Uġigħ fl-estremitajiet
Komuni		Uġigħ muskoloskeletriku
Mhux komuni	Osteonekrożi tax-xedaq	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		
Komuni ħafna	Proteinurija[*] Żieda fil-kreatinina tad-demm[‡]	Proteinurija[*] Żieda fil-kreatinina tad-demm[‡]
Komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi[n,*,†] Indeboliment tal-kliewi[*] Żieda fl-urea fid-demm	Insuffiċjenza tal-kliewi[n,*,†]
Mhux komuni	Sindrome nefrotiku	Indeboliment tal-kliewi[*] Żieda fl-urea fid-demm

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib§		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminoloġija MedDRA)	**Monoterapija b'lenvatinib**	**Flimkien ma' pembrolizumab**
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Komuni ħafna	Għeja Astenija Edema periferali	Għeja Astenija Edema periferali
Komuni	Telqa	Telqa
Mhux komuni	Fejqan indebolit	Fejqan indebolit
Mhux magħruf	Fistula mhux gastrointestinali[o]	

§: Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi ppreżentati f'Tabella 6 jistgħu ma jkunux kompletament attribwibbli għal lenvatinib waħdu, iżda jista' jkun hemm kontribuzzjonijiet mill-marda sottostanti jew minn prodotti mediċinali oħra użati f'terapija kombinata.

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

†: Tinkludi każijiet b'riżultat fatali.

‡: Frekwenza bbażata fuq dejta tal-laboratorju.

It-termini li ġejjin ġew ikkombinati:

a: Tromboċitopenija tinkludi tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits. Newtropenija tinkludi newtropenija u għadd imnaqqas ta' newtrofili. Lewkopenija tinkludi lewkopenija u tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod fid-demm. Limfopenija tinkludi limfopenija u tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti.

b: Ipomanjesemija tinkludi ipomanjesemija u tnaqqis fl-għadd tal-magnesium fid-demm. Iperkolesterolemija tinkludi iperkolesterolemija u żieda tal-kolesterol fid-demm.

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

d: Tinkludi t-termini kollha tal-emorraġija.
It-termini tal-emorraġija li seħħew f'5 individwi jew aktar b'DTC kienu: epistassi, emoptisi, ematurija, kontużjoni, ematokeżija, ħruġ ta' demm mill-ħanek, tikek żgħar vjola fuq il-ġilda, emorraġija pulmonari, emorraġija mir-rektum, demm preżenti fl-awrina, ematoma u emorraġija vaġinali.
It-termini tal-emorraġija li seħħew f'5 individwi jew aktar b'HCC kienu: epistassi, ematurija, ħruġ ta' demm mill-ħanek, emoptisi, emorraġija mill-variċi tal-esofagu, emorraġija tal-murliti, emorraġija tal-ħalq, emorraġija mir-rektum u emorraġija gastrointestinali tan-naħa ta' fuq.
Terminu tal-emorraġija li seħħ f'5 individwi jew aktar b'EC kien: emorraġija vaġinali.

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

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

g: Infjammazzjoni orali tinkludi: stomatite aftuża, ulċera aftuża, erożjoni ġinġivali, ulċerazzjoni ġinġivali, infafet tal-mukoża tal-ħalq, stomatite, glossite, ulċerazzjoni fil-ħalq, u infjammazzjoni mukożali.

h: Uġigħ orali jinkludi: uġigħ orali, glossodinija, uġigħ ġinġivali, skonfort orofarinġeali, uġigħ orofarinġeali u skonfort fl-ilsien.

i: Pankreatite tinkludi: pankreatite u pankreatite akuta.

j: Żieda tal-bilirubina fid-demm tinkludi: iperbilirubinemija, żieda tal-bilirubina fid-demm, suffejra u żieda tal-bilirubina kkonjugata. Ipoalbuminemija tinkludi ipoalbuminemija u tnaqqis tal-bilirubina fid-demm.

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

l: Enċefalopatija tal-fwied tinkludi: enċefalopatija tal-fwied, koma epatika, enċefalopatija metabolika u enċefalopatija

m: Ħsara epatoċellulari u epatite jinkludu: ferita fil-fwied ikkaġunata mill-mediċina, steatożi tal-fwied, u ferita kolestatika fil-fwied.

n: Każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliewi jinkludu: insuffiċjenza prerenali akuta, insuffiċjenza tal-kliewi, insuffiċjenza akuta tal-kliewi, ħsara akuta tal-kliewi u nekrożi tubulari tal-kliewi.

o: 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)

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fażi 3 SELECT (ara sezzjoni 5.1), pressjoni għolja (li tinkludi pressjoni għolja, kriżi ipertensiva, żieda fil-pressjoni dijastolika tad-demm, u żieda fil-pressjoni tad-demm), ġiet irrappurtata fi 72.8% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u f'16.0% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt bi plaċebo. Iż-żmien medjan għall-bidu f'pazjenti ttratti b'lenvatinib kien ta' 16-il jum. Reazzjonijiet ta' Grad 3 jew ogħla (li jinkludu 1 reazzjoni ta' Grad 4) seħħew f'44.4% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib meta mqabbla ma' 3.8% tal-pazjenti ttratti bi plaċebo. Il-maġġoranza tal-każijiet irkupraw jew fiequ wara l-interruzzjoni jew it-tnaqqis tad-doża, li seħħew fi 13.0% u 13.4% tal-pazjenti, rispettivament. F'1.1% tal-pazjenti, il-pressjoni għolja wasslet għat-twaqqif permanenti tal-kura.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT (ara sezzjoni 5.1), pressjoni għolja (inkluż pressjoni għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm, żieda fil-pressjoni diastolika tad-demm u pressjoni ortostatika għolja) kienet irrappurtata f'44.5% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib, u pressjoni għolja ta' Grad 3 seħħet fi 23.5%. Il-medjan taż-żmien għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 26 ġimgħa. Il-maġġoranza tal-każijiet irkupraw wara interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża, li seħħew fi 3.6% u 3.4% tal-pazjenti, rispettivament. Individwu wieħed (0.2%) waqqaf lenvatinib minħabba pressjoni għolja.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġiet irrappurtata pressjoni għolja f'65% tal-pazjenti fil-grupp ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab. Reazzjonijiet ta' Grad 3 jew ogħla seħħew fi 38.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab. Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni fil-grupp ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab kien ta' 15-il jum. L-interruzzjoni, it-tnaqqis u t-twaqqif tad-doża ta' lenvatinib seħħew fi 11.6%, 17.7% u 2.0% tal-pazjenti, rispettivament.

Proteinurija (ara sezzjoni 4.4)

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), proteinurija ġiet irrappurtata fi 33.7% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u fi 3.1% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt bi plaċebo. Il-medjan taż-żmien għall-bidu kien ta' 6.7 ġimgħat. Reazzjonijiet ta' Grad 3 seħħew f'10.7% tal-pazjenti ttratt b'lenvatinib u fl-ebda pazjent ttratt bi plaċebo. Il-maġġoranza tal-każijiet kellhom riżultat ta' rkupru jew fejqan wara l-interruzzjoni jew it-tnaqqis tad-doża, li seħħew f'16.9% u 10.7% tal-pazjenti, rispettivament. Il-proteinurija wasslet għal twaqqif permanenti tal-kura f'0.8% tal-pazjenti.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), proteinurija ġiet irrappurtata f'26.3% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib, u reazzjonijiet ta' Grad 3 seħħew f'5.9%. Il-medjan taż-żmien għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 6.1 ġimgħat. Il-maġġoranza tal-każijiet irkupraw wara interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża, li seħħew f'6.9% u 2.5% tal-pazjenti, rispettivament. Il-proteinurija wasslet għal twaqqif permanenti tal-kura f'0.6% tal-pazjenti.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġiet irrappurtata proteinurija f'29.6% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħħew reazzjonijiet ta' Grad ≥3 f'5.4% tal-pazjenti. Iż-

żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien ta’ 34.5 jum. L-interruzzjoni, it-tnaqqis u t-twaqqif tad-doża ta’ lenvatinib seħħew f’6.2%, 7.9% u 1.2% tal-pazjenti, rispettivament.

<u>Insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi</u> *(ara sezzjoni 4.4)*

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta’ Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), 5.0% tal-pazjenti żviluppaw insuffiċjenza tal-kliewi u 1.9% żviluppaw indeboliment tal-kliewi (3.1% tal-pazjenti kellhom avveniment ta’ Grad ≥ 3 ta’ insuffiċjenza jew indeboliment tal-kliewi). Fil-grupp tal-plaċebo, 0.8% tal-pazjenti żviluppaw insuffiċjenza jew indeboliment tal-kliewi (0.8% kienu ta’ Grad ≥ 3).

HCC

Fil-prova ta’ Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), 7.1% tal-pazjenti ttratti b’levantinib żviluppaw avveniment ta’ insuffiċjenza/indeboliment tal-kliewi. Reazzjonijiet ta’ Grad 3 jew aktar seħħew f’1.9% tal-pazjenti ttratti b’levantinib.

EC

Fl-Istudju 309 ta’ Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), 18.2% tal-pazjenti ttrattati b’levantinib flimkien ma’ pembrolizumab żviluppaw avveniment ta’ insuffiċjenza/indeboliment tal-kliewi. Reazzjonijiet ta’ Grad ≥ 3 seħħew f’4.2% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien ta’ 86.0 jum. L-interruzzjoni, it-tnaqqis u t-twaqqif tad-doża ta’ lenvatinib seħħew fi 3.0%, 1.7% u 1.2% tal-pazjenti, rispettivament.

<u>Disfunzjoni kardijaka</u> *(ara sezzjoni 4.4)*

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta’ Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), porzjon ta’ tfigħ ’il barra mnaqqas/insuffiċjenza kardijaka ġie rrappurtat f’6.5% tal-pazjenti (1.5% kienu ta’ Grad ≥ 3) fil-grupp li kien ttratt b’lenvatinib, u 2.3% fil-grupp tal-plaċebo (l-ebda wieħed ma kien ta’ Grad ≥ 3).

HCC

Fil-prova ta’ Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), disfunzjoni kardijaka (inkluż insuffiċjenza konġestiva tal-qalb, xokk kardjoġeniku, u insuffiċjenza kardjopulmonari) kienet irrappurtata f’0.6% tal-pazjenti (0.4% kienu ta’ Grad ≥ 3) fil-grupp ttratt b’levantinib.

EC

Fl-Istudju 309 ta’ Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġiet irrappurtata disfunzjoni kardijaka f’1.0% tal-pazjenti ttrattati b’lenvatinib flimkien ma’ pembrolizumab u seħħew reazzjonijiet ta’ Grad ≥3 f’0.5% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien ta’ 112.0-il jum. It-tnaqqis u t-twaqqif tad-doża ta’ lenvatinib seħħew it-tnejn f’0.2% tal-pazjenti.

<u>*Sindrome ta’ enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome)/Sindrome ta’ lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS - Reversible Posterior Leucoencephalopathy Syndrome)*</u> *(ara sezzjoni 4.4)*

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta’ Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), kien hemm avveniment wieħed ta’ PRES (Grad 2) fil-grupp ttratt b’lenvatinib, u l-ebda rapporti fil-grupp tal-plaċebo.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT (ara sezzjoni 5.1), kien hemm avveniment wieħed ta' PRES (Grad 2) fil-grupp ttratt b'lenvatinib.

Fost 1,823 pazjent ttratti b'monoterapija ta' lenvatinib fil-provi kliniċi, kien hemm 5 każijiet (0.3%) ta' PRES (0.2% kienu ta' Grad 3 jew 4), li kollha fiequ wara l-kura/jew interruzzjoni tad-doża, jew twaqqif permanenti.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), kien hemm avveniment wieħed ta' PRES (Grad 1) fil-grupp ittrattat b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab fejn ġiet interrott lenvatinib.

<u>Epatotossiċità</u> *(ara sezzjoni 4.4)*

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), l-iktar reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied li ġew irrappurtati b'mod komuni kienu ipoalbuminemija (9.6% lenvatinib vs 1.5% plaċebo) u żidiet tal-livelli tal-enzimi fil-fwied, li jinkludu żidiet f'alanine aminotransferase (7.7% lenvatinib vs. 0 plaċebo), aspartate aminotransferase (6.9% lenvatinib vs. 1.5% plaċebo), u bilirubina fid-demm (1.9% lenvatinib vs. 0 plaċebo). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjonijiet fil-fwied f'pazjenti ttratti b'lenvatinib kien ta' 12.1 ġimgħat. Reazzjonijiet ta' Grad 3 jew ogħla relatati mal-fwied (li jinkludu każ 1 ta' Grad 5 ta' insuffiċjenza tal-fwied) seħħew f'5.4% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib meta mqabbla ma' 0.8% tal-pazjenti ttratti bi plaċebo. Reazzjonijiet relatati mal-fwied wasslu għal interruzzjonijiet fid-doża u tnaqqis f'4.6% u 2.7% tal-pazjenti, rispettivament, u għall-waqfien permanenti f'0.4%.

Fost 1,166 pazjent li ġew ittratti b'lenvatinib, kien hemm 3 każijiet (0.3%) ta' insuffiċjenza tal-fwied, kollha b'riżultat fatali. Wieħed seħħ f'pazjent bla ebda metastasi tal-fwied. Kien hemm ukoll każ ta' epatite akuta f'pazjent mingħajr metastasi tal-fwied.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT (ara sezzjoni 5.1), l-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati ta' epatotossiċità kienu żieda tal-bilirubina fid-demm (14.9%), żieda f'aspartate aminotransferase (13.7%), żieda f'alanine aminotransferase (11.1%), ipoalbuminemija (9.2%), enċefalopatija tal-fwied (8.0%), żieda f'gamma-glutamyltransferase (7.8%) u żieda fl-alkaline phosphatase tad-demm (6.7%). Il-medjan taż-żmien għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 6.4 ġimgħat. Reazzjonijiet ta' epatossiċità ta' ≥ Grad 3 seħħew f'26.1% tal-pazjenti ttratti b'levantinib. Insuffiċjenza tal-fwied (inkluż avvenimenti fatali fi 12-il pazjent) seħħet fi 3.6% tal-pazjenti (kollha kienu ta' ≥ Grad 3). Enċefalopatija tal-fwied (inkluż avvenimenti fatali f'4 pazjenti) seħħet fi 8.4% tal-pazjenti (5.5% kienu ta' ≥ Grad 3). Kien hemm 17-il mewt (3.6%) minħabba avvenimenti ta' epatossiċità fil-fergħa tal-istudju dwar lenvatinib, u 4 imwiet (0.8%) fil-fergħa tal-istudju dwar sorafenib. Reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied wasslu għal interruzzjonijiet u tnaqqis fid-doża fi 12.2% u 7.4% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib rispettivament, u għal twaqqif permanenti f'5.5%.

Fil-provi kliniċi li fihom 1327 pazjent irċevew monoterapija b'lenvatinib għal indikazzjonijiet li ma kinux HCC, insuffiċjenza tal-fwied (inkluż avvenimenti fatali) kienet irrappurtata f'4 pazjenti (0.3%), ħsara tal-fwied f'2 pazjenti (0.2%), u epatite akuta f'2 pazjenti (0.2%), u ħsara epatoċellulari f'pazjent 1 (0.1.%).

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġiet irrappurtata epatotossiċità f'33.7% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħħew reazzjonijiet ta' Grad ≥3 fi 12.1% tal-pazjenti. Iż-

żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 56.0 jum. L-interruzzjoni, it-tnaqqis u t-twaqqif tad-doża ta' lenvatinib seħħew f'5.2%, 3.0% u 1.2% tal-pazjenti, rispettivament.

Tromboembolizmi arterjali (ara sezzjoni 4.4)

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), avvenimenti ta' tromboembolizmi arterjali ġew irrappurtati f'5.4% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u fi 2.3% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), avvenimenti ta' tromboembolizmi arterjali ġew irrappurtati fi 2.3% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib.

Fost 1,823 pazjent li ġew ittratti b'monoterapija ta' lenvatinib fil-provi kliniċi, kien hemm 10 każijiet (0.5%) ta' tromboembolizmi arterjali (5 każijiet ta' infart mijokardijaku u 5 każijiet ta' inċident ċerebrovaskulari) b'riżultat fatali.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġew irrappurtati tromboembolizmi arterjali fi 3.7% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħħew reazzjonijiet ta' Grad ≥3 fi 2.2% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 59.0 jum. L-interruzzjoni u t-twaqqif tad-doża ta' lenvatinib seħħew f'0.2% u 2.0% tal-pazjenti, rispettivament.

Emorraġija (ara sezzjoni 4.4)

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), emorraġija ġiet irrappurtata f'34.9% (1.9% kienu ta' Grad ≥ 3) tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib kontra 18.3% (3.1% kienu ta' Grad ≥ 3) tal-pazjenti ttratti bi plaċebo. Reazzjonijiet li seħħew b'inċidenza ta' ≥ 0.75% fuq il-plaċebo kienu: epistassi (11.9%), ematurija (6.5%), kontużjoni (4.6%), ħruġ ta' demm mill-ħanek (2.3%), ematokeżija (2.3%), emorraġija mir-rektum (1.5%), ematoma (1.1%), emorraġija mill-murliti (1.1%), emorraġija larinġeali (1.1%), tikek żgħar vjola fuq il-ġilda (1.1%), u emorraġija minn tumur intrakranjali (0.8%). F'din il-prova, kien hemm każ wieħed ta' emorraġija intrakranjali fatali fost 16-il pazjent li rċivew lenvatinib u li kellhom metastasi tas-CNS fil-linja bażi.

Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttratti b'lenvatinib kien ta' 10.1 ġimgħat. Ma ġew osservati l-ebda differenzi bejn pazjenti ttratti b'lenvatinib u pazjenti ttratti bi plaċebo, fl-inċidenzi 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.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), emorraġija ġiet irrappurtata f'24.6% tal-pazjenti u 5.0% kienu ta' Grad ≥ 3. Reazzjonijiet ta' Grad 3 seħħew fi 3.4%, reazzjonijiet ta' Grad 4 f'0.2%, u 7 pazjenti (1.5%) kellhom reazzjoni ta' Grad 5 inkluż emorraġija ċerebrali, emorraġija gastrointestinali tan-naħa ta' fuq, emorraġija intestinali u emorraġija tat-tumur. Il-medjan taż-żmien għall-ewwel bidu tar-reazzjoni kien ta' 11.9 ġimgħat. Avveniment ta' emorraġija wassal għal interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża fi 3.2% u 0.8% tal-pazjenti rispettivament, u għall-waqfien permanenti tal-kura f'1.7% tal-pazjenti.

Fil-provi kliniċi kollha li fihom 1,327 pazjent irċevew kura b'monoterapija ta' lenvatinib għal indikazzjonijiet li ma kinux HCC, emorraġija ta' Grad ≥ 3 jew aktar ġiet irrappurtata fi 2% tal-pazjenti, 3 pazjenti (0.2%) kellhom emorraġija ta' Grad 4, u 8 pazjenti (0.6%) kellhom reazzjoni ta' Grad 5 li tinkludi emorraġija arterjali, aċċessjoni emorraġika, emorraġija intrakranjali, emorraġija minn tumur intrakranjali, ematemesi, melaena, emoptisi u emorraġija tat-tumur.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġiet irrappurtata emorraġija f'24.4% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħħew reazzjonijiet ta' Grad ≥3 fi 3.0% tal-pazjenti. Iż-żmien medja għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 65.0 jum. L-interruzzjoni, it-tnaqqis u t-twaqqif tad-doża ta' lenvatinib seħħew f'1.7%, 1.2% u 1.7% tal-pazjenti, rispettivament.

<u>Ipokalċemija</u> *(ara sezzjoni 4.4)*

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), ipokalċemija ġiet irrappurtata fi 12.6% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib vs. l-ebda każijiet fil-parti tal-istudju dwar il-plaċebo. Iż-żmien medjan għall- bidu tar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttratti b'lenvatinib kien ta' 11.1 ġimgħat. Reazzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 seħħew f'5.0% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib vs 0 pazjenti ttratti bi plaċebo. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet fiequ wara kura ta' appoġġ, mingħajr interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża, li seħħew f'1.5% u 1.1% tal-pazjenti, rispettivament; pazjent b'ipokalċemija ta' Grad 4 waqqaf il-kura b'mod permanenti.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), ipokalemija ġiet irrappurtata f'1.1% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u reazzjonijiet ta' Grad 3 seħħew f'0.4%. Interruzzjoni tad-doża ta' levantinib minħabba ipokalemija seħħet f'individwu wieħed (0.2%) u ma kien hemm l-ebda tnaqqis jew twaqqif fid-doża.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġiet irrappurtata ipokalċemija f'3.9% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħħew reazzjonijiet ta' Grad ≥3 f'1.0% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 148.0 jum. Ma ġie rrappurtat l-ebda tibdil fid-doża ta' lenvatinib.

<u>*Perforazzjoni gastrointestinali u l-formazzjoni ta' fistula*</u> *(ara sezzjoni 4.4)*

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), ġew irrappurtati avvenimenti ta' perforazzjoni gastrointestinali jew fistula f'1.9% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u f'0.8% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), ġew irrappurtati avvenimenti ta' perforazzjoni gastrointestinali jew fistula f'1.9% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġew irrappurtati avvenimenti ta' formazzjoni ta' fistula f'2.5% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħħew reazzjonijiet ta' Grad ≥3 f'2.5% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 117.0-il jum. It-twaqqif

ta' lenvatinib seħħ f'1.0% tal-pazjenti. Ġew irrappurtati avvenimenti ta' perforazzjoni gastrointestinali f'3.9% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab, u reazzjonijiet ta' Grad ≥3 seħħew f'3.0% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 42 jum. L-interruzzjoni u t-twaqqif tad-doża ta' lenvatinib seħħew f'0.5% u 3.0% tal-pazjenti, rispettivament.

Fistuli mhux gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4)

L-użu ta' lenvatinib ġie assoċjat ma' każijiet ta' fistuli, li jinkludu reazzjonijiet li jirriżultaw fil-mewt. Rapporti ta' fistuli li jinvolvu żoni tal-ġisem ħlief l-istonku jew fl-imsaren, ġew osservati f'indikazzjonijiet varji. Reazzjonijiet ġew irrappurtati f'diversi punti ta' ħin matul 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)

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), titwil tal-intervall tal-QT ġie rrappurtat fi 8.8% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib, u f'1.5% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. 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-plaċebo.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), titwil tal-intervall tal-QT/QTc ġie rrappurtat f'6.9% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib. L-inċidenza tat-titwil tal-intervall tal-QTcF ta' akbar minn 500 ms kienet ta' 2.4%.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġie rrappurtat titwil tal-intervall tal-QT f'3.9% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħħew reazzjonijiet ta' Grad ≥3 f'0.5% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 115.5-il jum. L-interruzzjoni u t-tnaqqis tad-doża ta' lenvatinib seħħew f'0.2% u 0.5% tal-pazjenti, rispettivament.

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

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fażi 3, SELECT (ara sezzjoni 5.1), 88% tal-pazjenti kollha kellhom livell ta' TSH fil-linja bażi li kien inqas minn jew ugwali għal 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-plaċebo.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), 89.6% tal-pazjenti kellhom livell ta' TSH fil-linja bażi li kien inqas mil-limitu ta' fuq tan-normal. L-għoli ta' TSH aktar 'il fuq mil-limitu ta' fuq tan-normal kien osservat wara l-linja bażi f'69.6% tal-pazjenti ttratti b'levantinib.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġie rrappurtat ipotirojdiżmu f'68.2% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħħew reazzjonijiet ta' Grad ≥3 f'1.2% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien ta' 62.0 jum. L-interruzzjoni u t-tnaqqis tad-doża ta' lenvatinib seħħew fi 2.2% u 0.7% tal-pazjenti, rispettivament.

Ġiet irrappurtata żieda fit-TSH tad-Demm fi 12.8% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab. L-ebda pazjent ma rrapporta reazzjonijiet ta' Grad ≥3. L-interruzzjoni tad-doża seħħet f'0.2% tal-pazjenti.

Dijarea (ara sezzjoni 4.4)

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fażi 3, SELECT, (ara sezzjoni 5.1), id-dijarea ġiet irrappurtata f'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 tal-plaċebo (l-ebda każ ta' dijarea ma kien ta' Grad ≥ 3).

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), dijarea ġiet irrappurtata fi 38.7% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib (4.2% kienu ta' Grad ≥ 3).

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġiet irrappurtata dijarea f'54.2% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab (7.6% kienu ta' Grad ≥ 3). L-interruzzjoni, it-tnaqqis u t-twaqqif tad-doża ta' lenvatinib seħħew f' 10.6%, 11.1% u 1.2% tal-pazjenti, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta klinika mhix disponibbli f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Anzjani

DTC

Pazjenti li kellhom ≥75 sena kienu aktar probabbli li jkollhom pressjoni għolja ta' Grad 3 jew 4, proteinurija, tnaqqis fl-aptit, u deidratazzjoni.

HCC

Pazjenti li kellhom ≥75 sena kienu aktar probabbli li jesperjenzaw pressjoni għolja, proteinurija, tnaqqis fl-aptit, astenija, deidrazzjoni, sturdament, telqa, edema periferali, ħakk u enċefalopatija tal-fwied. L-enċefalopatija tal-fwied seħħet b'inċidenza ta' aktar mid-doppju tal-inċidenza f'pazjenti li kellhom ≥75 sena (17.2%) meta mqabbel ma' dawk li kellhom <75 sena (7.1%). L-enċefalopatija tal-fwied kellha t-tendenza li tkun assoċjata ma' karatteristiċi avversi tal-marda fil-linja bażi jew mal-użu ta' prodotti mediċinali fl-istess ħin. Avvenimenti tromboemboliċi arterjali seħħew ukoll b'inċidenza miżjuda f'dan il-grupp ta' età.

EC

Pazjenti li kellhom ≥75 sena kienu aktar probabbli li jkollhom infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u pressjoni għolja ta' Grad ≥3 (żieda ta' ≥ 10% meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom <65 sena).

Sess tal-persuna

DTC

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

HCC

In-nisa kellhom inċidenza ogħla ta' pressjoni għolja, għeja, titwil tal-QT tal-ECG u alopeċja. L-irġiel kellhom inċidenza ogħla (26.5%) ta' disfonija min-nisa (12.3%), tnaqqis fil-piż u tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits. Avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-fwied kienu osservati wkoll f'pazjenti rġiel biss.

Oriġini etnika

DTC

Pazjenti Asjatiċi kellhom inċidenza ogħla (differenza ta' ≥ 10%) minn pazjenti Kawkasi ta' edema periferali, pressjoni għolja, għeja, PPE, proteinurija, stomatite, tromboċitopenija, u majalġja; filwaqt li l-pazjenti Kawkasi kellhom inċidenza ogħla ta' dijarea, tnaqqis fil-piż, dardir, rimettar, stitikezza, astenija, uġigħ addominali, uġigħ fl-estremitajiet, u ħalq xott. Proporzjon akbar ta' pazjenti Asjatiċi kellhom tnaqqis fid-doża ta' lenvatinib meta mqabbla ma' pazjenti Kawkasi. Il-ħin medjan għall-ewwel tnaqqis fid-doża u d-doża medja ta' kuljum meħuda kienu aktar baxxi fil-pazjenti Asjatiċi milli fil-pazjenti Kawkasi.

HCC

Pazjenti Asjatiċi kellhom inċidenza ogħla minn pazjenti Kawkasi ta' proteinurija, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod, PPE, filwaqt li l-pazjenti Kawkasi kellhom inċidenza ogħla ta' għeja, enċefalopatija tal-fwied, ħsara akuta tal-fwied, ansjetà, astenija, dardir, trombocitopenija u rimettar.

EC

Pazjenti Asjatiċi kellhom inċidenza ogħla (differenza ta' ≥ 10%) minn pazjenti Kawkasi ta' anemija, telqa, għadd imnaqqas ta' newtrofili, stomatite, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, proteinurija u PPE filwaqt li l-pazjenti Kawkasi kellhom inċidenza ogħla ta' infjammazzjoni mukożali, uġigħ addominali, dijarea, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, tnaqqis fil-piż, ipomanjesemija, sturdament, astenija u għeja.

Pressjoni għolja fil-linja bażi

DTC

Pazjenti bi pressjoni għolja fil-linja bażi kellhom inċidenza ogħla ta' pressjoni għolja, proteinurija, dijarea, u deidratazzjoni, u kellhom każijiet aktar serji ta' deidratazzjoni, pressjoni baxxa, emboliżmu pulmonari, effużjoni plewlari malinna, fibrillazzjoni atrijali, u sintomi GI (uġigħ addominali, dijarea, rimettar) ta' Grad 3 jew 4.

Indeboliment tal-fwied

DTC

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied fil-linja bażi kellhom inċidenza ogħla ta' pressjoni għolja u PPE, u inċidenza ogħla ta' pressjoni għolja ta' Grad 3 jew 4, astenja, għeja, u ipokalċemija, meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

HCC

Pazjenti b'punteġġ ta' Child-Pugh (CP) tal-linja bażi ta' 6 (madwar 20% tal-pażjenti fl-istudju REFLECT) kellhom inċidenza ogħla ta' tnaqqis fl-aptit, għejna, proteinurija, enċefalopatija tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied meta mqabbel ma' pazjenti b'punteġġ CP tal-linja bażi ta' 5. Avvenimenti epatotossiċi u ta' emorraġija seħħew ukoll b'inċidenza ogħla f'pazjenti b'punteġġ CP ta' 6 meta mqabbel ma' pazjenti b'punteġġ CP ta' 5.

Indeboliment tal-kliewi

DTC

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi kellhom inċidenza ogħla ta' pressjoni għolja ta' Grad 3 jew 4, proteinurija, għeja, stomatite, edema periferali, tromboċitopenija, deidratazzjoni, QT imtawwal , ipotirojdiżmu, iponatremija, żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde tad-demm, pnewmonja meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll inċidenza ogħla ta' reazzjonijiet tal-kliewi u tendenza lejn inċidenza ogħla ta' reazzjonijiet tal-fwied.

HCC

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi kellhom inċidenza ogħla ta' għejna, ipotirojdiżmu, deidrazzjoni, dijarea, tnaqqis fl-aptit, proteinurija u enċefalopatija tal-fwied. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll inċidenza ogħla ta' reazzjonijiet tal-kliewi u avvenimenti tromboemboliċi arterjali.

Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <60 kg

DTC

Pazjenti b'piż baxx tal-ġisem (<60 kg) kellhom inċidenza ogħla ta' PPE, proteinurija ta' Grad 3 jew 4, ipokalċemija u iponatremija, u tendenza lejn inċidenza ogħla ta' tnaqqis fl-aptit ta' Grad 3 jew 4.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

Sintomi u Mmaniġġjar

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-ħtieġa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Lenvatinib hu inibitur multikinase li wera propjetajiet prinċipalment antianġjoġeniċi *in vitro* u *in vivo*, u inibizzjoni diretta tat-tkabbir tat-tumuri ġiet osservata wkoll f'mudelli in vitro.

<u>Mekkaniżmu ta' azzjoni</u>

Lenvatinib hu inibitur tar-riċettur ta' kinase tyrosine (RTK) li jinibixxi b'mod selettiv l-attivitajiet ta' kinase tar-riċetturi tal-fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), u VEGFR3 (FLT4), flimkien ma' RTKs oħrajn relatati mal-passaġġi proanġjoġeniċi u onkoġeniċi, li jinkludu riċetturi tal-fattur tat-tkabbir fibroblast (FGF) FGFR1, 2, 3, u 4, ir-riċettur tal-fattur tat-tkabbir miksub mill-plejtlits (PDGF) PDGFRα, KIT, u RET.

Flimkien ma' dan, lenvatinib kellu attività ta' kontra l-proliferazzjoni selettiva u diretta f'razez ta' ċelluli epatoċellulari dipendenti fuq is-senjalizzazzjoni FGFR, li hija attribwita għall-inibizzjoni tas-senjalizzazzjoni FGFR minn lenvatinib.

F'mudelli ta' tumuri fi ġrieden sinġeniċi, lenvatinib naqqas il-makrofaġi assoċjati mat-tumur, żied iċ-ċelluli T ċitotossiċi attivati, u wera attività akbar kontra t-tumuri flimkien ma' antikorp monoklonali kontra PD-1 meta mqabbel mat-trattamenti użati waħedhom.

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.

<u>Effikaċja klinika</u>

<u>*Kanċer tat-tirojde differenzjat u refrattorju għal radioiodine*</u>

L-istudju SELECT kienet prova multiċentrika, li fiha l-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollata bi plaċebo, li twettqet fuq 392 pazjent b'kanċer tat-tirojde differenzjat u refrattorju għal radioiodine, b'evidenza indipendenti, evalwata ċentralment, radjografika tal-progressjoni tal-marda, fi żmien 12-il xahar (perjodu ta' +1 xahar) qabel ir-reġistrazzjoni. Refrattorju għal radioiodine ġie definit bħala leżjoni waħda jew aktar li jistgħu jitkejlu, jew b'nuqqas ta' iodine jew bi progressjoni minkejja terapija b'iodine radjuattiv (RAI), jew li jkun hemm attività kumulattiva ta' RAI ta' >600 mCi jew 22 GBq bl-aħħar doża li tkun ingħatat mill-inqas 6 xhur qabel ma l-pazjent ikun daħal fl-istudju. L-għażla b'mod każwali ġiet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku (Ewropa, Amerika, u Oħrajn), terapija mmirata VEGF/VEGFR fil-passat (il-pazjenti setgħu kienu rċivew 0 jew 1 terapija mmirata VEGF/VEGFR fil-passat), u età (≤65 sena jew >65 sena). Il-kejl ewlieni tar-riżultat tal-effikaċja kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif determinat mill-reviżjoni radjoloġika indipendenti blinded bl-użu tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST = Response Evaluation in Solid Tumors) 1.1. Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja kien jinkludu r-rata ta' rispons globali u s-sopravivenza globali. Pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-plaċebo setgħu jagħżlu li jirċievu kura b'lenvatinib fil-ħin tal-konferma tal-progressjoni tal-marda.

Pazjenti eliġibbli b'mard li seta' jitkejjel skont RECIST 1.1, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu lenvatinib 24 mg darba kuljum (n=261) jew plaċebo (n=131). Id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda kienu bbilanċjati tajjeb għaż-żewġ gruppi ta' kura. Mit-392 pazjent li

ntgħażlu b'mod każwali, 76.3% qatt ma kienu rċivew kura permezz ta' terapiji mmirati VEGF/VEGFR fil-passat, 49.0% kienu nisa, 49.7% kienu Ewropej, u l-età medjana kienet ta' 63 sena. Istoloġikament, 66.1% kellhom dijanjosi kkonfermata ta' kanċer tat-tirojde papillari, u 33.9% kellhom kanċer tat-tirojde follikulari li kien jinkludi ċelluli Hürthle 14.8% u ċelluli ċari 3.8%. Metastasi kienu preżenti f'99% tal-pazjenti: fil-pulmun f'89.3%, fl-għoqod tal-limfa f'51.5%, fl-għadam 38.8%, fil-fwied fi 18.1%, fil-plewra f'16.3%, u fil-moħħ f'4.1%. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0; 42.1% kellhom stat ta' 1; 3.9% kellhom stat ta' aktar minn 1. Il-medjan tal-attività RAI kumulattiva mogħtija qabel id-dħul fl-istudju kien ta' 350 mCi (12.95 GBq).

Intwera titwil statistikament sinifikanti fil-PFS f'pazjenti ttratti b'lenvatinib meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu plaċebo (p<0.0001) (ara figura 1). L-effett pożittiv fuq il-PFS ġie osservat fis-sottogruppi kollha ta' età (aktar jew inqas minn 65 sena), is-sess tal-persuna, ir-razza, is-sottotip istoloġiku, ir-reġjun ġeografiku u dawk li rċivew 0 jew 1 terapiji mmirati VEGF/VEGFR fil-passat. Wara l-konferma indipendenti tal-evalwazzjoni tal-progressjoni tal-marda, 109 (83.2%) tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal plaċebo, qalbu għal open-label lenvatinib fil-ħin tal-analiżi tal-effikaċja primarja.

Ir-rata ta' rispons oġġettiv (rispons komplet [CR] flimkien ma' rispons parzjali [PR]) skont l-evalwazjoni radjoloġika indipendenti, kienet ogħla b'mod sinifikanti (p<0.0001) fil-grupp ttratt b'lenvatinib (64.8%) milli fil-grupp ttratt bil-plaċebo (1.5%). Erba' (1.5%) individwi li ġew ttratti b'lenvatinib kisbu CR u 165 individwi (63.2%) kellhom PR, filwaqt li l-ebda individwu li ġie ttratt bil-plaċebo ma kellu CR u 2 (1.5%) individwi kellhom PR.

Iż-żmien medjan għall-ewwel tnaqqis tad-doża kien ta' 2.8 xhur. Iż-żmien medjan għal rispons oġġettiv kien ta' 2.0 (95% CI: 1.9, 3.5) xhur; madankollu, mill-pazjenti li kellhom rispons komplet jew parzjali għal lenvatinib, 70.4% ġew osservati li żviluppaw ir-rispons nhar jew fi żmien 30 jum minn meta bdew jieħdu d-doża ta' 24 mg.

L-analiżi tas-sopravivenza globali ġiet imfixkla mill-fatt li l-individwi ttratti bi plaċebo li kellhom progressjoni tal-marda kkonfermata, kellhom l-għażla li jaqilbu għal open-label lenvatinib. Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali bejn il-gruppi tal-kura fil-ħin tal-analiżi tal-effikaċja primarja (HR=0.73; 95% CI: 0.50, 1.07, p=0.1032). Is-Sopravivenza Globali (OS, *Overall Survival*) medjana ma ntlaħqitx la għall-grupp ta' lenvatinib u lanqas għall-grupp tal-plaċebo crossover.

Tabella 7 Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'DTC

	Lenvatinib N=261	**Plaċebo N=131**
Sopravivenza Ħielsa mill-Progressjoni (PFS)[a]		
Numru ta' progressjonijiet jew imwiet (%)	107 (41.0)	113 (86.3)
PFS medjan f'xhur (95% CI)	18.3 (15.1, NE)	3.6 (2.2, 3.7)
Proporzjon ta' periklu (99% CI)[b,ċ]	0.21 (0.14, 0.31)	
Valur p[b]	<0.0001	
Pazjenti li fil-passat irċivew 0 terapija mmirata VEGF/VEGFR (%)	195 (74.7)	104 (79.4)
Numru ta' progressjonijiet jew imwiet	76	88
PFS medjan f'xhur (95% CI)	18.7 (16.4, NE)	3.6 (2.1, 5.3)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)[b,ċ]	0.20 (0.14, 0.27)	
Pazjenti li fil-passat irċivew 1 terapija mmirata VEGF/VEGFR (%)	66 (25.3)	27 (20.6)
Numru ta' progressjonijiet jew imwiet	31	25
PFS medjan f'xhur (95% CI)	15.1 (8.8, NE)	3.6 (1.9, 3.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)[b,ċ]	0.22 (0.12, 0.41)	

Tabella 7 Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'DTC

	Lenvatinib N=261	Plaċebo N=131
Rata ta' Rispons Oġġettiv[a]		
Numru ta' dawk li rrispondew b'mod oġġettiv (%)	169 (64.8)	2 (1.5)
(95% CI)	(59.0, 70.5)	(0.0, 3.6)
Valur p[b]	<0.0001	
Numru ta' risponsi kompleti	4	0
Numru ta' risponsi parzjali	165	2
Żmien medjan għal rispons oġġettiv, [d] xhur (95% CI)	2.0 (1.9, 3.5)	5.6 (1.8, 9.4)
Tul ta' rispons,[d] xhur, medjan (95% CI)	NE (16.8, NE)	NE (NE, NE)
Sopravivenza Globali		
Numru ta' mwiet (%)	71 (27.2)	47 (35.9)
OS medjan f'xhur (95% CI)	NE (22.0, NE)	NE (20.3, NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)[b, e]	0.73 (0.50, 1.07)	
Valur p [b, e]	0.1032	

CI, intervall ta' kunfidenza; NE, mhux estimabbli; OS, sopravivenza globali; PFS, sopravivenza mingħajr progressjoni; RPSFT, rank preserving structural failure time model; VEGF/VEGFR, fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari/riċettur tal-fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari.

a: Evalwazzjoni radjoloġika indipendenti.

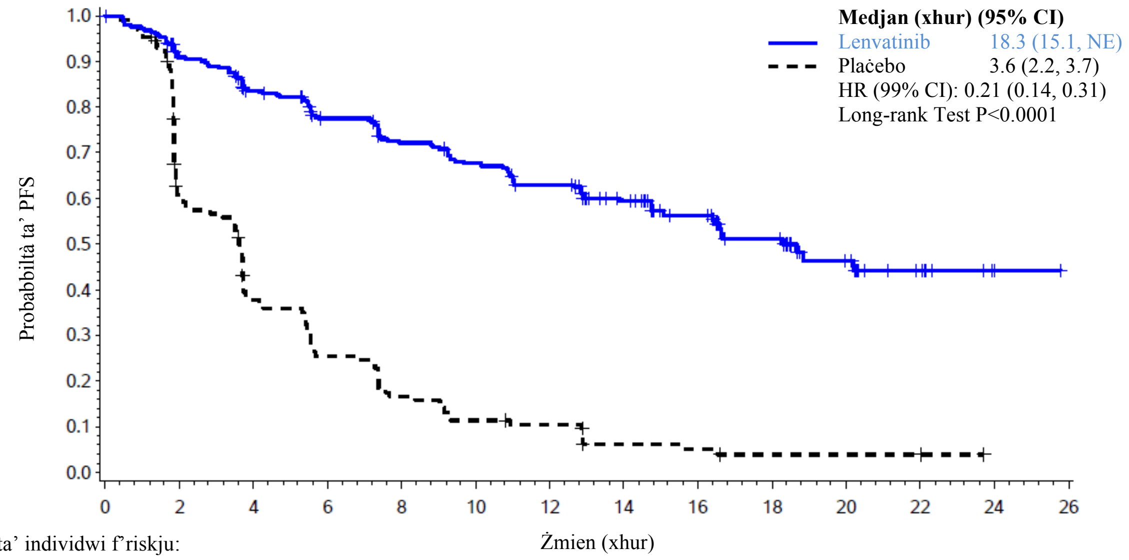
b: Stratifikat skont ir-reġjun (Ewropa vs. Amerika ta' Fuq vs. Oħrajn), grupp ta' età (≤65 sena vs. >65 sena), u terapija mmirata VEGF/VEGFR fil-passat (0 vs. 1).

ċ: Stima b'mudell ta' periklu proporzjonali Cox.

d. Stima bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier; in-95% Cl inbena b'metodu Brookmeyer u Crowley ġeneralizzat f'pazjenti bl-aħjar rispons globali ta' rispons komplet jew rispons parzjali.

e: Mhux aġġustat għall-effett crossover.

Figura 1 Kurva Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Mingħajr Progressjoni - DTC



Numru ta' individwi f'riskju:

Lenvatinib	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
Plaċebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

CI, intervall tal-kunfidenza; NE, mhux estimabbli.

Karċinoma epatoċellolari

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' lenvatinib ġew evalwati fi studju internazzjonali, multiċentriku, open-label u li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ta' Fażi 3 (REFLECT) f'pazjenti b'karċinoma epatoċellolari (HCC) li ma jistax jitneħħa.

B'kollox, 954 pazjent intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew lenvatinib (12 mg [piż tal-ġisem fil-linja bażi ta' ≥60 kg] jew 8 mg [piż tal-ġisem fil-linja bażi ta' <60 kg]) mogħti mill-ħalq darba kuljum, jew sorafenib 400 mg mogħti mill-ħalq darbtejn kuljum.

Pazjenti kienu eliġibbli li jipparteċipaw jekk kellhom stat ta' funzjoni tal-fwied ta' Child-Pugh klassi A u Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ta' 0 jew 1. Pazjenti li kellhom terapija sistemika preċedenti għal HCC avvanzata jew li ma tistax titneħħa, jew kwalunkwe terapija preċedenti kontra VEGF, ġew esklużi. Il-leżjonijiet fil-mira li preċedentement kienu ttratti bir-radjuterapija jew terapija lokoreġjonali, kellhom juru evidenza radjografika ta' progressjoni tal-marda. Pazjenti b'okkupazzjoni tal-fwied ta' ≥50%, invażjoni ċara fil-kanal tal-bili jew f'fergħa ewlenija tal-vina portali (Vp4) fuq l-immaġni, ġew esklużi wkoll.

- Il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-marda kienu simili bejn il-gruppi ta' lenvatinib u sorafenib, u qed jintwerew hawn taħt għad-954 pazjent kollha li ntgħażlu b'mod każwali:
- Età medjana: 62 sena
- Irġiel: 84%
- Bojod: 29%, Asjatiċi: 69%, Suwed jew Afrikani Amerikani: 1.4%
- Piż tal-ġisem: <60 kg -31%, 60-80 kg – 50%, >80 kg - 19%
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ta' 0: 63%, ECOG PS ta' 1: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Etjoloġija: Epatite B (50%), Epatite C (23%), alkoħol (6%)
- Assenza ta' invażjoni makroskopika tal-vina portali (MPVI): 79%
- Assenza ta' MPVI, firxa tat-tumur barra mill-fwied (extra-hepatic tumour spread, EHS) jew it-tnejn: 30%
- Ċirrożi sottostanti (minn evalwazzjoni indipendenti tal-immaġni): 75%
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadju B: 20%; BCLC stadju C: 80%
- Kuri preċedenti: epatektomija (28%), radjuterapija (11%), terapiji lokoreġjonali inkluż il-kemoembolizzazzjoni transarterjali (52%), ablazzjoni bir-radjufrekwenza (21%) u injezzjoni tal-ethanol mill-ġilda (4%)

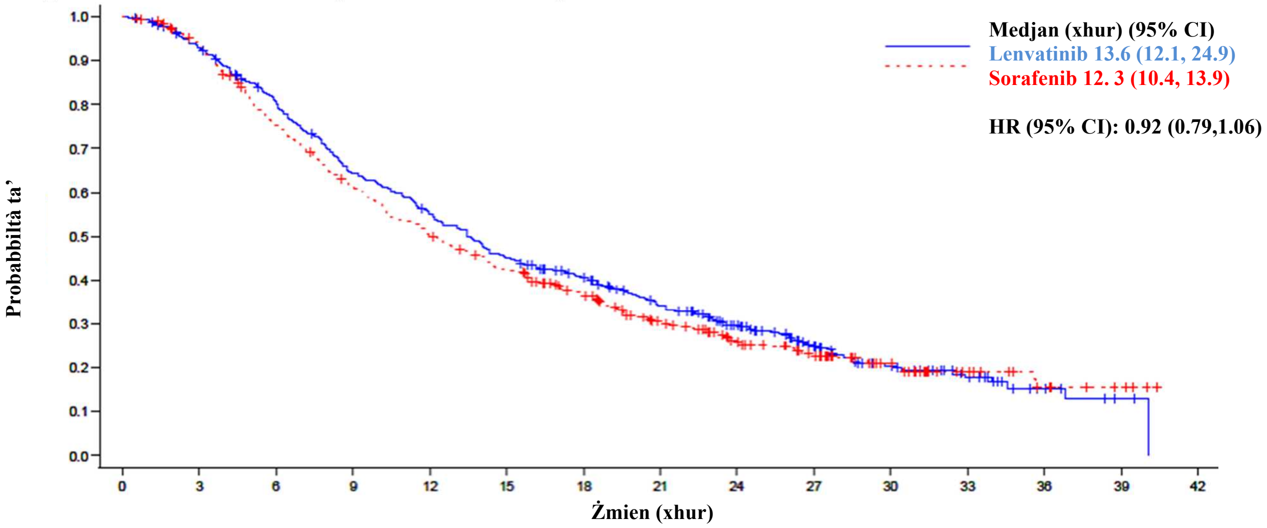
Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien is-Sopravivenza Globali (*Overall Survival* - OS) Lenvatinib ma kienx inferjuri għal OS għal sorafenib b'HR = 0.92 [95% CI ta' (0.79, 1.06)] u OS medju ta' 13.6 xahar vs. 12.3 xahar (ara Tabella 8 u Figura 2). Ir-riżultati għall-punti aħħarin surrogate (PFS u ORR) huma ppreżentati f'Tabella 8 hawn taħt.

Tabella 8 Riżultati tal-Effikaċja mill-istudju REFLECT f'HCC

Parametru ta' Effikaċja	**Proporzjon ta' periklu[a, b] (95% CI)**	**Valur p[d]**	**Medjan (95% CI)[e]**	
			Lenvatinib (N=478)	**Sorafenib (N=476)**
OS	0.92 (0.79,1.06)	NA	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)
PFS[g] (mRECIST)	0.64 (0.55, 0.75)	<0.00001	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.7)
			Perċentwali (95% CI)	
ORR[c, f, g] (mRECIST)	NA	<0.00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

Data ta' skadenza għad-dejta: 13 ta' Novembru 2016.
a Il-proporzjon ta' periklu huwa għal lenvatinib vs. sorafenib, ibbażat fuq mudell Cox li jinkludi l-grupp ta' kura bħala fattur.
b Stratifikat skont ir-reġjun (Reġjun 1: Asja-Paċifiku; Reġjun 2: Punent), invażjoni makroskopika tal-vina portali jew firxa barra mill-fwied jew it-tnejn (iva, le), ECOG PS (0, 1) u piż tal-ġisem (<60 kg, ≥60 kg).
c Ir-riżultati huma bbażati fuq risposti kkonfermati u mhux ikkonfermati.
d Il-valur-p huwa għat-test ta' superjorità ta' lenvatinib kontra sorafenib.
e Il-kwartili huma stmati permezz tal-Metodu Kaplan-Meier, u 95% CIs huma stmati b'metodu ġeneralizzat Brookmeyer u Crowley
f Rata ta' rispons (rispons komplet jew parzjali)
g Skont l-analiżi retrospettiva tal-evalwazzjoni radjoloġika indipendenti. It-tul medjan tar-rispons oġġettiv kien ta' 7.3 (95%CI 5.6, 7.4) xhur fil-fergħa tal-istudju dwar lenvatinib, u 6.2 (95%CI 3.7, 11.2) xhur fil-fergħa tal-istudju dwar sorafenib.

Figura 2: Kurva ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Globali - HCC



Numru ta' individwi f'riskju:

Lenvatinib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafenib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

1. Data ta' skadenza għad-dejta: 13 ta' Novembru 2016.
2. Marġini ta' non-inferjorità għall-proporzjon ta' periklu (HR: lenvatinib vs sorafenib = 1.08).
3. Il-medjan kien stmat permezz tal-metodu Kaplan-Meier, u l-95% intervall ta' kunfidenza kien mibni b'metodu ġeneralizzat Brookmeyer u Crowley.
4. HR kien stmat mill-mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox bil-kura bħala varjabbli indipendenti, u stratifikat skont fatturi ta' stratifikazzjoni IxRS. Il-metodu Efron kien użat għal assoċjazzjonijiet (*ties*).
5. + = osservazzjonijiet iċċensurati.

Fl-analiżi tas-sottogrupp permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni (preżenza jew assenza ta' MPVI jew EHS jew it-tnejn, ECOG PS 0 jew 1, BW <60 kg jew ≥60 kg u r-reġjun) HR iffavorixxa b'mod konsistenti lil lenvatinib fuq sorafenib, bl-eċċezzjoni tar-reġjun tal-Punent [HR ta' 1.08 (95% CI 0.82, 1.42], pazjenti mingħajr EHS [HR ta' 1.01 (95% CI 0.78, 1.30)] u pazjenti mingħajr MPVI, EHS jew it-tnejn [HR ta' 1.05 (0.79, 1.40)]. Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

It-tul medjan tat-terapija kien ta' 5.7 xhur (Q1: 2.9, Q3: 11.1) fil-fergħa tal-istudju dwar lenvatinib u 3.7 xhur (Q1: 1.8, Q3: 7.4) fil-fergħa tal-istudju dwar sorafenib.

Fiż-żewġ fergħat fl-istudju REFLECT, l-OS medjan kien madwar 9 xhur itwal f'individwi li rċevew terapija ta' kontra l-kanċer wara l-kura milli f'dawk li ma rċevewiex. Fil-fergħa ta' lenvatinib, l-OS medjan kien ta' 19.5 xhur (95% CI: 15.7, 23.0) għal individwi li rċevew terapija ta' kontra l-kanċer

wara l-kura (43%) u ta' 10.5 xhur (95% CI: 8.6, 12.2) għal dawk li ma rċevewhiex. Fil-fergħa tal-istudju dwar sorafenib, l-OS medjan kien ta' 17.0 xhur (95% CI: 14.2, 18.8) għal individwi li rċevew terapija ta' kontra l-kanċer wara l-kura (51%) u ta' 7.9 xhur (95% CI: 6.6, 9.7) għal dawk li ma rċevewhiex. L-OS medjan kien itwal b'madwar 2.5 xhur fil-fergħa tal-istudju dwar lenvatinib meta mqabbel mal-fergħa tal-istudju dwar sorafenib fiż-żewġ sottogruppi ta' individwi (b'terapija ta' kontra l-kanċer wara l-kura jew mingħajrha).

Karċinoma endometrijali

L-effikaċja ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab ġiet investigata fi Studju 309, studju multiċentriku, li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ikkontrollat attivament f'pazjenti b'EC avvanzata li ngħataw mill-inqas kors wieħed ta' trattament preċedenti b'kimoterapija li fiha l-platinu fi kwalunkwe ambjent, inklużi neoaġġuvanti u aġġuvanti. Il-parteċipanti jistgħu jkunu rċevew sa 2 terapiji li fihom il-platinu b'kollox, sakemm waħda tkun ingħatat fl-ambjent ta' trattament neoaġġuvanti jew aġġuvanti. L-istudju eskluda pazjenti b'sarkoma endometrijali (inkluż karċinosarkoma), jew pazjenti li kellhom mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni. L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont l-istatus tal-mismatch repair (MMR) (dMMR jew pMMR [mhux dMMR]) permezz ta' test IHC ivvalidat. L-istratum tal-pMMR reġa' ġie stratifikat skont l-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG, ir-reġjun ġeografiku, u l-istorja tar-radjazzjoni tal-pelvi. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 fil-fergħat ta' trattament li ġejjin:

- lenvatinib 20 mg mill-ħalq darba kuljum, flimkien ma' pembrolizumab f'doża ta' 200 mg ġol-vina kull 3 ġimgħat.
- l-għażla tal-investigatur li tikkonsisti fi doxorubicin 60 mg/m^2 kull 3 ġimgħat, jew paclitaxel 80 mg/m^2 mogħti kull ġimgħa, 3 ġimgħat iva/ġimgħa waħda le.

It-trattament b'lenvatinib u pembrolizumab kompla sal-progressjoni tal-marda definita minn RECIST v1.1 kif verifikata minn *Blinded Independent Central Review* (BICR), sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli, jew għal pembrolizumab, massimu ta' 24 xahar. L-għoti tat-trattament tal-istudju kien permess lil hinn mill-progressjoni tal-marda definita minn RECIST jekk l-investigatur li jkun qed jikkura qies li l-pazjent qed jieħu benefiċċju kliniku u t-trattament kien ittollerat. Total ta' 121/411 (29%) tal-pazjenti li ngħataw trattament b'lenvatinib u pembrolizumab baqgħu jirċievu t-terapija tal-istudju lil hinn mill-progressjoni tal-marda definita skont RECIST. It-tul medjan tat-terapija wara l-progressjoni kien ta' 2.8 xhur. Saret evalwazzjoni tal-istatus tat-tumur kull 8 ġimgħat.

Total ta' 827 pazjent ġew irreġistrati u magħżula b'mod każwali għal lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab (n=411) jew l-għażla tal-investigatur ta' doxorubicin (n=306) jew paclitaxel (n=110). Il-karatteristiċi bażiċi ta' dawn il-pazjenti kienu: età medjana ta' 65 sena (medda 30 sa 86), 50% ta' 65 sena jew aktar; 61% Bojod, 21% Asjatiċi, u 4% Suwed; ECOG PS ta' 0 (59%) jew 1 (41%), u 84% bi status ta' tumur pMMR, u 16% bi status ta' tumur dMMR. Is-sottotipi istoloġiċi kienu karċinoma endometrijali (60%), serużi (26%), karċinoma taċ-ċelluli ċari (6%), imħallta (5%), u oħrajn (3%). Kull wieħed minn fost it-827 pazjent irċieva terapija sistemika fil-passat għal EC: 69% ingħataw waħda, 28% ingħataw tnejn, u 3% ingħataw tliet terapiji sistemiċi fil-passat, jew aktar. Sebgħa u tletin fil-mija tal-pazjenti biss irċevew terapija neoaġġuvanti jew aġġuvanti fil-passat.

It-tul medjan tat-trattament tal-istudju kien ta' 7.6 xhur (medda ta' ġurnata sa 26.8 xhur). It-tul medjan tal-esponiment għal lenvatinib kien ta' 6.9 xhur (medda ta' ġurnata sa 26.8 xhur).

Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja primarja kienu OS u PFS (kif evalwati minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1). Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja kien ORR, kif evalwati minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1. Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel, b'ħin medjan ta' segwitu ta' 11.4-il xahar (medda: 0.3 sa 26.9 xhur), l-istudju wera titjib statistiku sinifikanti fl-OS u l-PFS fil-pazjenti kollha li qed jiġu studjati.

Ir-riżultati tal-effikaċja skont is-sottogruppi MMR kienu konsistenti mar-riżultati ġenerali tal-istudju.

L-analiżi OS speċifikata minn qabel b'madwar 16-il xahar ta' segwitu addizzjonali mill-analiżi interim (żmien medjan ġenerali ta' segwitu ta' 14.7 xhur [medda: 0.3 sa 43.0 xhur]) twettqet mingħajr aġġustament tal-multipliċità. Ir-riżultati tal-effikaċja fil-pazjenti kollha li qed jiġu studjati huma miġbura fil-qosor f'Tabella 9 u l-kurvi Kaplan-Meier għal analiżijiet OS finali u PFS interim huma murija fil-Figuri 3 u 4, rispettivament.

Tabella 9 Riżultati tal-Effikaċja f'Karċinoma Endometrijali fi Studju 309

Punt aħħari	**LENVIMA flimien ma' pembrolizumab N=411**	**Doxorubicin jew Paclitaxel N=416**
OS		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	276 (67%)	329 (79%)
Medjan f'xhur (95% CI)	18.7 (15.6, 21.3)	11.9 (10.7, 13.3)
Proporzjon ta' periklu[a] (95% CI)	0.65 (0.55, 0.77)	
Valur P[b]	<0.0001	
PFS[d]		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	281 (68%)	286 (69%)
Medjan f'xhur (95% CI)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
Proporzjon ta' periklu[a] (95% CI)	0.56 (0.47, 0.66)	
Valur P[c]	<0.0001	
Rata ta' Rispons Oġġettiv[d]		
ORR[e] (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11,18)
Rispons komplet	7%	3%
Rispons parzjali	25%	12%
Valur P [f]	<0.0001	
Tul tar-rispons[d]		
Medjan f'xhur[g] (medda)	14.4 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)

a Ibbażat fuq il-mudell stratifikat ta' rigressjoni ta' Cox

b Valur P ta' naħa waħda nominali bbażat fuq test log-rank stratifikat (analiżi finali). Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' OS bi żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (medda: 0.3 sa 26.9 xhur), inkisbet superjorità statistika sinifikanti għal OS imqabbel mal-kombinament ta' lenvatinib u pembrolizumab b'doxorubicin jew paclitaxel (HR: 0.62 [95%CI: 0.51, 0.75] Valur P<0.0001).

c Valur P ta' naħa waħda bbażat fuq test log-rank stratifikat

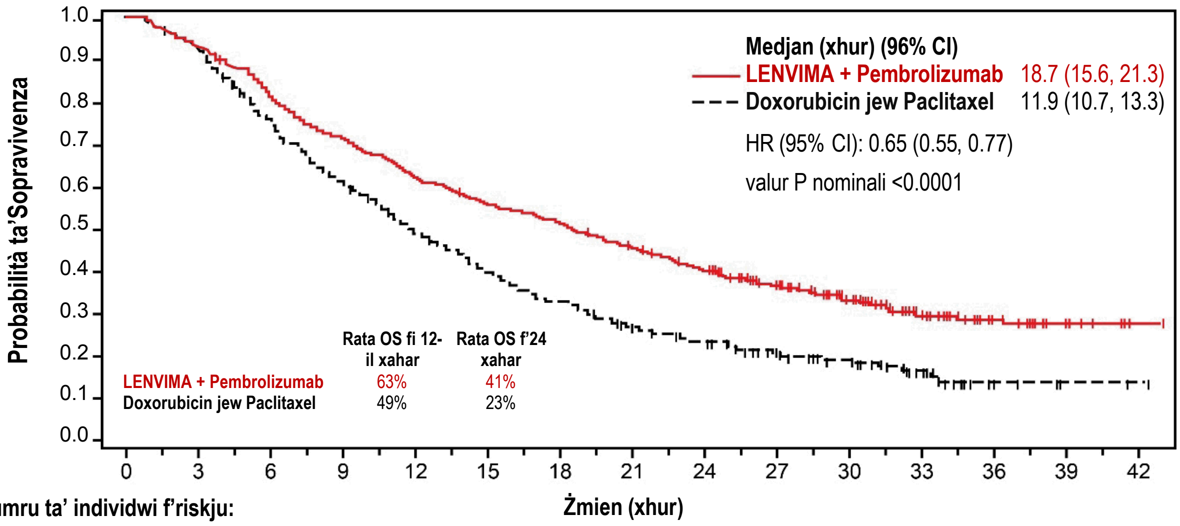
d F'analiżi interim speċifikata minn qabel

e Rispons: L-aqwa rispons oġġettiv bħala rispons komplet jew rispons parzjali kkonfermat

f Ibbażat fuq il-metodu Miettinen u Nurminen stratifikat skont l-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG, ir-reġjun ġeografiku, u l-istorja tar-radjazzjoni tal-pelvi.

g Ibbażat fuq stima Kaplan-Meier

Figura 3 Kurvi Kaplan-Meier għas-Sopravivenza Globali fi Studju 309

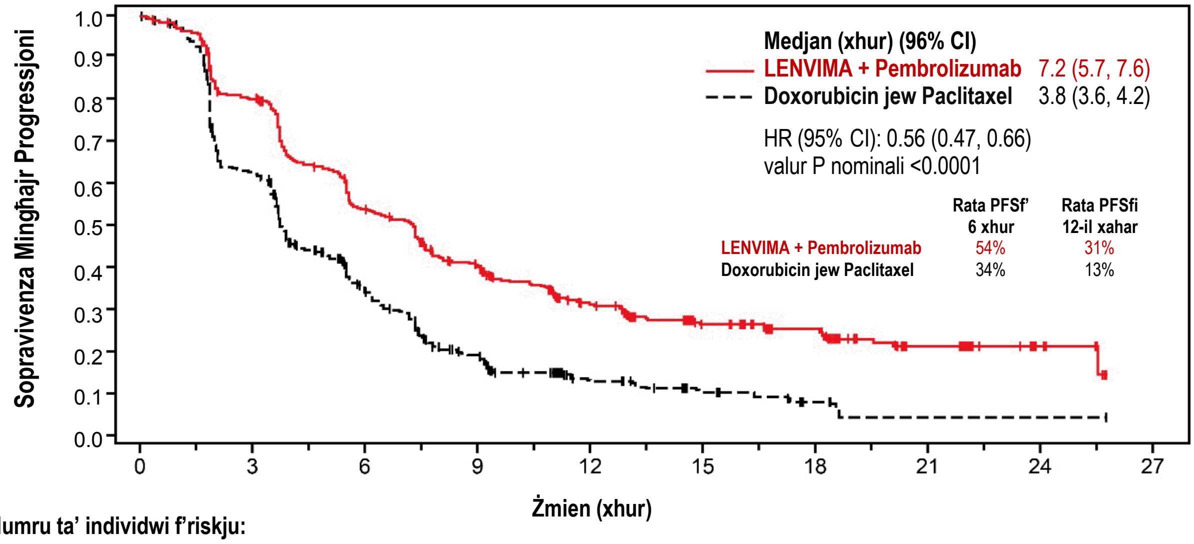


Numru ta' individwi f'riskju:

LENVIMA + Pembrolizumab	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Doxorubicin jew Paclitaxel	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

Ibbażat fuq l-analiżi finali speċifikata bil-protokoll

Figura 4 Kurvi Kaplan-Meier għas-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni fi Studju 309



Numru ta' individwi f'riskju:

LENVIMA + Pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doxorubicin jew Paclitaxel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Titwil tal-intervall tal-QT

Doża waħda ta' 32 mg ta' lenvatinib ma tawlitx l-intervall tal-QT/QTc ibbażat fuq riżultati minn studju bir-reqqa dwar il-QT li sar fuq voluntiera f'saħħithom; madankollu, titwil tal-intervall tal-QT/QTc ġie rrappurtat f'inċidenza ogħla f'pazjenti ttratti b'lenvatinib milli f'pazjenti ttratti bi plaċebo (ara sezzjonijiet 4.4 u sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'lenvatinib f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-kanċer tat-

tirojde differenzjat u refrattorju għal radioiodine, tal-karċinoma epatoċellolari (HCC) u tal-karċinoma endometrijali (EC).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Lenvatinib jiġi assorbit malajr wara l-għoti orali, bit-t_{max} li tipikament tiġi osservata minn siegħa sa 4 sigħat wara l-għoti tad-doża. L-ikel ma jaffettwax il-grad tal-assorbiment, iżda jnaqqas ir-rata ta' assorbiment. Meta jingħata mal-ikel lil individwi b'saħħithom, l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jittardjaw b'sagħtejn. Il-bijodisponibilità assoluta ma ġietx stabbilita fil-bnedmin; madankollu, dejta minn studju dwar il-massa-bilanċ tissuġġerixxi li hi ta' madwar 85%. Lenvatinib wera bijodisponibilità orali tajba fil-klieb (70.4%) u fix-xadini (78.4%).

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' α1-acid glycoprotein u γ-globulin.

In vitro, il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' lenvatinib fid-demm u fil-plażma varja minn 0.589 sa 0.608 (0.1 - 10 μg/mL, mesilate).

Lenvatinib hu substrat għal P-gp u BCRP. Lenvatinib mhuwiex substrat għal OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K jew il-bile salt export pump BSEP.

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

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

F'kampjuni tal-plażma miġbura sa 24 siegħa wara l-għoti, lenvatinib ammonta għal 97% tar-radjuattività f'radjukromatogrammi tal-plażma, filwaqt li l-metabolit M2 ammonta għal 2.5% addizzjonali. Ibbażat fuq l-$AUC_{(0-inf)}$, lenvatinib ammonta għal 60% u 64% tar-radjuattività totali fil-plażma u fid-demm, rispettivament.

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 metaboliċi ewlenin fil-bnedmin ġew identifikati bħala ossidazzjoni minn aldehyde oxidase, demethylation permezz ta' CYP3A4, konjugazzjoni ta' glutathione bl-eliminazzjoni tal-grupp O-aryl (chlorophenyl moiety), u kombinazzjonijiet ta' dawn il-passaġġi segwiti minn bijotrasformazzjonijiet addizzjonali (eż, glukuronidazzjoni, idrolisi tal-glutathione moiety, degradazzjoni tas-cysteine moiety, u arranġament mill-ġdid intramolekulari tal-

konjugati cysteinylglycine u cysteine, b'dimerizzazzjoni sussegwenti. Dawn ir-rotot metaboliċi *in vivo* jallinjaw mad-dejta pprovduta fl-istudji *in vitro* bl-użu ta' bijomaterjali umani.

Studji dwar it-trasportaturi in vitro

Għat-trasportaturi li ġejjin, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2, u BSEP, inibizzjoni klinikament rilevanti ġiet eskluża abbażi l-cutoff ta' IC_{50}> 50 × $C_{max,unbound}$.

Lenvatinib wera attivitajiet inibitorji minimi jew l-ebda attivitajiet inibitorji lejn attivitajiet tat-trasport medjati minn P-gp u medjati minn proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (breast cancer resistance protein, BCRP). Bl-istess mod, ma ġiet osservata l-ebda induzzjoni tal-espressjoni P-gp mRNA.

Lenvatinib wera effett minimu jew l-ebda effett inibitorju fuq OATP1B3 u MATE2-K. Lenvatinib jinibixxi lil MATE1 b'mod dgħajjef. F'cytosol tal-fwied uman, lenvatinib ma inibixxix l-attività ta' oxidase aldeide.

Eliminazzjoni

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

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Proporzjonalità u akkumulazzjoni tad-doża
F'pazjenti b'tumuri solidi li ngħataw dożi waħidhom u multipli ta' lenvatinib darba kuljum, l-esponiment għal lenvatinib (C_{max} 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). L-RAC f'individwi b'HCC b'indeboliment tal-fwied ħafif u moderat kien simili għal dak irrappurtat għal tumuri solidi oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied
Il-farmakokinetika ta' lenvatinib wara doża waħda ta' 10 mg ġiet evalwata f'6 individwi, li kull wieħed minnhom kellu indeboliment ħafif u moderat tal-fwied (Child-Pugh A u Child-Pugh B, rispettivament). Doża ta' 5 mg ġiet evalwata f'6 individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C). Tmien individwi b'saħħithom, li ġew imqabbla demografikament, servew bħala kontrolli u rċivew doża ta' 10 mg. 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 ħafif, moderat, u sever tal-fwied, rispettivament. Ġie determinat li twaħħil tal-proteina tal-plażma fil-plażma f'individwi b'indeboliment tal-fwied kien simili għall-individwi b'saħħithom imqabbla rispettivi u ma ġiet osservata l-ebda dipendenza fuq il-konċentrazzjoni. Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ.

M'hemmx dejta suffiċjenti għal pazjenti b'HCC b'Child-Pugh B (indeboliment tal-fwied moderat, 3 pazjenti ttratti b'lenvatinib fil-prova importanti ħafna) u l-ebda dejta disponibbli għal-pazjenti b'HCC b'Child-Pugh C (indeboliment tal-fwied sever). Lenvatinib jiġi prinċipalment eliminat mill-fwied u l-esponiment jista' jiżdied f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

Il-half-life medjana kienet komparabbli f'individwi b'indeboliment ħafif, moderat, u sever tal-fwied, kif ukoll f'dawk b'funzjoni normali tal-fwied, u varjat minn 26 siegħa sa 31 siegħa. Il-perċentwali tad-

doża ta' lenvatinib li tneħħiet fl-awrina kienet baxxa fil-koorti kollha (<2.16% fil-koorti kollha tal-kura).

Indeboliment tal-kliewi

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

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

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

Ġenotossiċità

Lenvatinib ma kienx ġenotossiku.

Ma sarux studji b'lenvatinib dwar il-karċinoġeneċità.

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

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

L-għoti ta' lenvatinib matul l-organoġenesi, irriżulta f'embrijoletalità u teratoġeniċità fil-firien (anomaliji esterni u skeletriċi tal-fetu) f'livelli ta' esponiment taħt l-esponiment kliniku (ibbażat fuq l-AUC) fid-doża massima ttollerata fil-bniedem, u fil-fniek (anomaliji esterni, vixxerali jew skeletriċi tal-fetu) ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem; mg/m^2 fid-doża massima ttollerata fil-bniedem.

Dawn ir-riżultati jindikaw li lenvatinib għandu potenzjal teratoġeniku, li x'aktarx hu relatat mal-attività farmakoloġika ta' lenvatinib bħala aġent antianġjoġeniku.

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

Studji dwar it-tossiċità f'annimali ġuvenili

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

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

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula
Calcium carbonate
Mannitol
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Low-substituted hydroxypropylcellulose
Talc

Qoxra tal-kapsula
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)

Linka tal-istampar
Shellac
Black iron oxide (E172)
Potassium hydroxide
Propylene glycol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji tal-polyamide/Aluminium /PVC/Aluminium li fihom 10 kapsuli. Kull pakkett fih 30, 60, jew 90 kapsula iebsa.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

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

Preparazzjoni u għoti tas-suspensjoni:

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

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

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

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

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

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

Lenvima 4 mg kapsuli ibsin
EU/1/15/1002/001
EU/1/15/1002/003
EU/1/15/1002/005

Lenvima 10 mg kapsuli ibsin
EU/1/15/1002/002
EU/1/15/1002/004
EU/1/15/1002/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Mejju, 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Mejju, 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA

KARTUNA TA’ BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

LENVIMA 4 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

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

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa
60 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/15/1002/001 (Daqs tal-pakkett ta' 30 kapsula iebsa)
EU/1/15/1002/003 (Daqs tal-pakkett ta' 60 kapsula iebsa)
EU/1/15/1002/005 (Daqs tal-pakkett ta' 90 kapsula iebsa)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodotti mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

LENVIMA 4 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC
SN
NN

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

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LENVIMA 4 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

Eisai

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LENVIMA 10 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa
60 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/15/1002/002 (Daqs tal-pakkett ta' 30 kapsula iebsa)
EU/1/15/1002/004 (Daqs tal-pakkett ta' 60 kapsula iebsa)
EU/1/15/1002/006 (Daqs tal-pakkett ta' 90 kapsula iebsa)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodotti mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

LENVIMA 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC
SN
NN

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

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LENVIMA 10 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

Eisai

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

LENVIMA 4 mg kapsuli ibsin
LENVIMA10 mg kapsuli ibsin
lenvatinib

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu LENVIMA u għalxiex jintuża

X'inhu LENVIMA
LENVIMA hu mediċina li fiha s-sustanza attiva lenvatinib. Tintuża waħidha għall-kura ta' kanċer progressiv jew avvanzat tat-tirojde fl-adulti meta kura b'iodine radjuattiv ma tkunx għenet biex twaqqaf il-marda tiegħek.

LENVIMA jista' jintuza waħdu għall-kura tal-kanċer tal-fwied (*karċinoma epatoċellolari*) fl-adulti li ma ġewx ttratti fil-passat b'mediċina ta' kontra l-kanċer oħra li timxi fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm. L-individwi jieħdu LENVIMA meta l-kanċer tal-fwied tagħhom jinfirex u ma jkun jista jitneħħa permezz ta' operazzjoni.

LENVIMA jista' jintuża wkoll flimkien ma' mediċina oħra kontra l-kanċer imsejħa pembrolizumab għat-trattament ta' kanċer avvanzat tal-kisja tal-utru (*karċinoma endometrijali*) f'adulti li l-kanċer tagħhom infirex wara li jkunu ngħataw trattament preċedenti b'mediċina oħra kontra l-kanċer li timxi fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm u ma jkunx jista' jitneħħa permezz ta' operazzjoni jew bi trattament tar-radjazzjoni.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu LENVIMA

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

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

Qabel ma tieħu LENVIMA, it-tabib tiegħek jista' jwettaq xi testijiet, pereżempju biex jiċċekkja l-pressjoni tad-demm u l-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi tiegħek biex jara jekk għandekx livell tal-melħ baxx u livelli għoljin ta' ormon li jistimula t-tirojde fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti r-riżultati ta' dawn it-testijiet miegħek u jiddeċiedi jekk inti tistax tingħata LENVIMA. Jista' jkollok bżonn ta' kura addizzjonali b'mediċini oħrajn, li tieħu doża aktar baxxa ta' LENVIMA, jew li toqgħod aktar attent minħabba żieda fir-riskju ta' effetti sekondarji.

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

Tfal u adolexxenti
LENVIMA mhuwiex rakkomamdat għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti. L-effetti ta' LENVIMA f'persuni li jkollhom inqas minn 18-il sena mhumiex magħrufa.

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

Kontraċezzjoni, tqala u treddigħ
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Jekk tista' tinqabad tqila, uża kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, u għal mill-inqas xahar wara li tispiċċa l-kura. Minħabba li mhux magħruf jekk

LENVIMA jistax inaqqas l-effett tal-pillola kontraċettiva orali, jekk dan hu l-metodu normali tiegħek ta' kontraċezzjoni, għandek tiżgura li żżid ukoll metodu barriera bħall-cap jew kondoms jekk tagħmel attività sesswali matul il-kura b'LENVIMA.

- Tiħux LENVIMA jekk inti qed tippjana li tinqabad tqila waqt il-kura tiegħek. Dan hu għaliex il-mediċina tista' tagħmel ħsara serja lit-tarbija tiegħek.
- Jekk toħroġ tqila waqt li qed tiġi ttratta b'LENVIMA, għid lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk il-kura għandhiex titkompla.
- Treddax jekk qed tkun tieħu LENVIMA. Dan hu għaliex il-mediċina jgħaddi ġol-ħalib tas-sider u jista' tagħmel ħsara serja lit-tarbija mredda' tiegħek.

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

3. Kif għandek tieħu LENVIMA

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

Kemm għandek tieħu
Kanċer tat-tirojde

- Id-doża rakkomandata ta' LENVIMA normalment hi ta' 24 mg darba kuljum (2 kapsuli ta' 10 mg u 1 kapsula ta' 4 mg).
- Jekk għandek problemi serji tal-kliewi jew tal-fwied, id-doża rakkomandata hi ta' 14 mg darba kuljum (1 kapsula ta' 10 mg u 1 kapsula ta' 4 mg).
- It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża jekk ikollok problemi bl-effetti sekondarji.

Kanċer tal-fwied

- Id-doża rakkomandata ta' LENVIMA tiddependi mill-piż tal-ġisem tiegħek meta tibda l-kura. Id-doża hija ġeneralment ta' 12 mg darba kuljum (3 kapsuli ta' 4 mg) jekk tiżen 60 kg jew aktar, u 8 mg darba kuljum (2 kapsuli ta' 4 mg) jekk tiżen inqas minn 60 kg.
- It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża jekk ikollok problemi bl-effetti sekondarji.

Kanċer tal-utru

- Id-doża rakkomandata ta' LENVIMA hi ta' 20 mg darba kuljum (2 kapsuli ta' 10 mg) flimkien ma' pembrolizumab. Pembrolizumab jingħata mit-tabib tiegħek bħala injezzjoni fil-vina tiegħek, f'doża ta' 200 mg kull 3 ġimgħat jew 400 mg kull 6 ġimgħat.
- It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża jekk ikollok problemi bl-effetti sekondarji

Kif għandek tieħu din il-mediċina

- Tista' tieħu l-kapsuli mal-ikel jew fuq stonku vojt.
- Tiftaħx il-kapsuli ħalli tevita l-esponiment għall-kontenut tal-kapsula.
- Ibla' l-kapsuli sħaħ mal-ilma. Jekk ma tistax tibla' l-kapsuli sħaħ, tista' tiġi ppreparata taħlita likwida bl-ilma, il-meraq tat-tuffieħ, jew il-ħalib. It-taħlita likwida tista' tingħata mill-ħalq jew permezz ta' tubu tal-ikel. Jekk tingħata permezz ta' tubu tal-ikel, it-taħlita likwida għandha tiġi ppreparata bl-ilma. Jekk ma tintużax malli tiġi ppreparata, it-taħlita likwida għandha tinżamm f'kontenitur mgħotti u trid tinżamm fil-friġġ f'temperatura ta' 2 ºC sa 8 ºC għal mhux aktar minn 24 siegħa. Heżżeż it-taħlita likwida għal 30 sekonda wara li tneħħiha mill-friġġ. Jekk it-taħlita likwida ma tintużax fi żmien 24 siegħa mill-preparazzjoni, għandha tintrema. Preparazzjoni u għoti tat-taħlita likwida:

- Poġġi l-kapsula/i li jikkorrispondu għad-doża preskritta (sa 5 kapsuli) f'kontenitur żgħir (li jesa' madwar 20 mL (4 kuċċarini)) jew siringa orali (20 mL); taqsamx u tgħaffiġx il-kapsuli.
  - Żid 3 mL ta' likwidu mal-kontenitur jew is-siringa orali. Stenna 10 minuti sakemm il-qoxra tal-kapsula (il-wiċċ ta' barra) tinħall, imbagħad ħawwad jew heżżeż it-taħlita għal 3 minuti sakemm il-kapsuli jkunu nħallu għalkollox.
    - Jekk qed tuża siringa orali, poġġi l-għatu fuq is-siringa, neħħi l-planġer u uża siringa oħra jew tagħmir ikkalibrat għat-taqtir biex iżżid il-likwidu mal-ewwel siringa, imbagħad erġa' poġġi l-planġer f'postha qabel ma tħawwad.
  - Ixrob it-taħlita likwida mill-kontenitur jew uża siringa orali biex toħodha direttament fil-ħalq jew permezz ta' tubu tal-ikel..
- Imbagħad, żid 2 mL oħra ta' likwidu mal-kontenitur, jew mas-siringa orali billi tuża siringa oħra jew tagħmir għat-taqtir, ħawwad jew heżżeż it-taħlita likwida u ħudha. Irrepeti dan il-pass mill-inqas darbtejn u sakemm ma jkunx hemm sinjal viżibbli tat-taħlita biex tiżgura li tittieħed il-medikazzjoni kollha.
- Ħu l-kapsuli bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum.

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

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

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

X'għandek tagħmel jekk tinsa tieħu d-doża tiegħek jiddependi fuq kemm ikun fadal ħin biex tieħu d-doża li jmiss.
- Jekk ikun baqa 12-il siegħa jew aktar sad-doża li jmiss: ħu d-doża li tkun insejt tieħu hekk kif tiftakar. Imbagħad, ħu d-doża li jmiss fil-ħin normali.
- Jekk ikun fadal inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss: aqbeż id-doża li tkun insejt tieħu. Imbagħad, ħu d-doża li jmiss fil-ħin normali.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għid lit-tabib tiegħek immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin - jista' jkollok bżonn ta' kura medika urġenti:
- tħoss tmewwit jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, uġigħ ta' ras qawwi, aċċessjoni, konfużjoni, diffikultà biex titkellem, tibdil fil-vista jew tħossok stordut - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' puplesija, ħruġ ta' demm fil-moħħ, jew l-effett fuq il-moħħ ta' żieda qawwija fil-pressjoni tad-demm.
- uġigħ jew pressjoni fis-sider, uġigħ f'dirgħajk, fid-dahar, fl-għonq jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, rata mgħaġġla jew irregolari ta' taħbit tal-qalb, sogħla, kulur kaħlani fix-xufftejn jew fis-swaba', tħossok għajjien ħafna – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema tal-qalb, embolu tad-demm fil-pulmun tiegħek jew tnixxija ta' arja mill-pulmun tiegħek għal ġo sidrek li twaqqaf il-pulmun tiegħek milli jintefaħ.
- uġigħ qawwi f'żaqqek (addome) - dan jista' jkun minħabba toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek jew fistula (toqba fl-imsaren tiegħek li tinfed għal parti oħra tal-ġisem jew tal-ġilda minn ġo passaġġ qisu tubu).
- ippurgar iswed, qisu qatran, jew bid-demm, jew tisgħol id-demm - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħruġ ta' demm ġo ġismek.

- ġilda safra jew suffejra tal-abjad tal-għajnejn (suffejra) jew ngħas, konfużjoni, konċentrazzjoni batuta – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi tal-kliewi.
- dijarea, tħossok imdardar u tirremetti (dardir u rimettar) - dawn huma effetti sekondarji komuni ħafna li jistgħu jsiru serji jekk ikunu l-kawża li inti ssir deidratat (ikollok nuqqas ta' fluwidu ġo ġismek). Dan jista' jwassal għal insuffiċjenza tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina biex tnaqqas dawn l-effetti sekondarji.
- uġigħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefħa jew ulċeri fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew sinna tiċċaqlaq - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrożi).

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

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

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)
- pressjoni tad-demm għolja jew baxxa
- telf ta' aptit jew telf ta' piż
- tħossok imdardar (dardir) jew tirremetti (rimettar), stitikezza, dijarea, uġigħ ta' żaqq, indiġestjoni
- tħossok għajjien jew dgħajjef ħafna
- ikollok leħnek maħnuq
- nefħa tar-riġlejn
- raxx
- ħalq xott, bl-uġigħ, jew infjammat, tħoss togħma stramba f'ħalqek
- uġigħ fil-ġogi jew fil-muskoli
- tħossok stordut
- telf ta' xagħar
- ħruġ ta' demm (l-aktar komunement li tinfaraġ, iżda wkoll tipi oħrajn ta' ħruġ ta' demm bħal demm fl-awrina, tbenġil, ħruġ ta' demm mill-ħanek jew mill-ġnub tal-imsaren)
- problemi biex torqod
- tibdil fit-testijiet tal-awrina għall-proteina (għoljin) u infezzjonijiet urinarji (żieda fil-frekwenza meta tagħmel l-awrina u wġigħ meta tagħmel l-awrina)
- uġigħ ta' ras
- uġigħ fid-dahar
- ħmura, uġigħ u nefħa tal-ġilda fuq l-idejn u s-saqajn (eritrodisestesija tal-keff tal-id u l-qiegħ tas-sieq)
- tirojde li taħdem bil-mod (għeja, żieda fil-piż, stitikezza, tħoss il-bard, ġilda xotta)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għal-livelli tal-potassium (baxxi) u l-livelli tal-calcium (baxxi)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-fwied
- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demm li jistgħu jwasslu għal tbenġil u diffikultà fil-fejqan tal-feriti
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm tal-magnesium fid-demm (baxx), kolesterol (għoli) u ormon li jistimula t-tirojde (għoli)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-kliewi u insuffiċjenza tal-kliewi
- żieda fil-lipase u f'amylase (enzimi involuti fid-diġestjoni)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)
- telf ta' fluwidu mill-ġisem (deidratazzjoni)
- palpitazzjonijiet tal-qalb
- ġilda xotta, tħaxxin u ħakk tal-ġilda
- tħossok minfuħ jew ikollok gass żejjed
- problemi tal-qalb jew emboli tad-demm fil-pulmun (diffikultà biex tieħu nifs, uġigħ fis-sider) jew f'organi oħrajn
- insuffiċjenza tal-fwied

- ngħas, konfużjoni, konċentrazzjoni batuta, telf mis-sensi jistgħu jkunu sinjali ta' insuffiċjenza tal-fwied
- ma tħossokx tajjeb
- infjammazzjoni fil-marrara
- puplesija
- fistula anali (kanal żgħir li jifforma bejn l-anus u l-ġilda tal-madwar)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
- infezzjoni bl-uġigħ jew irritazzjoni qrib l-anus
- puplesija żgħira
- ħsara fil-fwied
- uġigħ sever fil-parti tax-xellug ta' fuq taż-żaqq (addome) li jista' jkun assoċjat ma' deni, tertir ta' bard, dardir u rimettar (infart spleniku)
- infjammazzjoni fil-frixa
- problemi tal-fejqan tal-feriti
- ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrożi)
- infjammazzjoni tal-kolon (kolite)
- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali

Mhux Magħrufa (l-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati sa minn meta LENVIMA beda jinbiegħ, iżda l-frekwenza li bihom iseħħu mhijiex magħrufa)
- tipi oħrajn ta' fistuli (konnessjoni mhux normali bejn organi differenti fil-ġisem jew bejn il-ġilda u struttura sottostanti bħal griżmejn u l-passaġġ tan-nifs). Is-sintomi jiddependu fuq fejn tkun tinsab il-fistula. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe sintomi ġodda jew mhux tas-soltu, bħal sogħla meta tibla'.
- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).

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

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

- tibdil fit-testijiet tal-awrina għall-proteina (għoljin) u infezzjonijiet urinarji (żieda fil-frekwenza meta tagħmel l-awrina u wġigħ meta tagħmel l-awrina)
- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demm li jistgħu jwasslu għal tbenġil u diffikultà fil-fejqan tal-feriti
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm
- tirojde li taħdem bil-mod (għeja, żieda fil-piż, stitikezza, tħoss il-bard, ġilda xotta) u tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm tal-ormon li jistimula t-tirojde (għoli)
- tirojde li taħdem b'mod mgħaġġel (is-sintomi jistgħu jinkludu rata tal-qalb mgħaġġla, ixoqq l-għaraq għalik u telf ta' piż)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għal-livelli tal-calcium (baxxi)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għal-livelli tal-potassium (baxxi)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għal-livelli tal-kolesterol (għoli)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għal-livelli tal-magnesium (baxxi)
- telf ta' aptit jew telf ta' piż
- tħossok stordut
- uġigħ ta' ras
- uġigħ fid-dahar
- ħalq xott, bl-uġigħ, jew infjammat, tħoss togħma stramba f'ħalqek
- ħruġ ta' demm (l-aktar komunement li tinfaraġ, iżda wkoll tipi oħrajn ta' ħruġ ta' demm bħal demm fl-awrina, tbenġil, ħruġ ta' demm mill-ħanek jew mill-ġnub tal-imsaren)
- pressjoni tad-demm għolja
- ikollok leħnek maħnuq
- tħossok imdardar jew ma tiflaħx (tirremetti), stitikezza, dijarea, uġigħ ta' żaqq

- żieda f'amylase (enzima involuta fid-diġestjoni)
- żieda fil-lipase (enzima involuta fid-diġestjoni)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-fwied
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-kliewi

1. ħmura, uġigħ u nefħa tal-ġilda fuq l-idejn u s-saqajn (eritrodisestesija tal-keff tal-id u l-qiegħ tas-sieq)

- raxx
- uġigħ fil-ġogi jew fil-muskoli
- tħossok għajjien jew dgħajjef ħafna
- nefħa tar-riġlejn

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)
- telf ta' fluwidu mill-ġisem (deidratazzjoni)
- problemi biex torqod
- palpitazzjonijiet tal-qalb
- pressjoni tad-demm baxxa
- emboli tad-demm fil-pulmun (diffikultà biex tieħu nifs, uġigħ fis-sider)
- infjammazzjoni fil-frixa
- tħossok minfuħ jew ikollok gass żejjedindiġestjoni
- infjammazzjoni fil-marrara
- telf ta' xagħar
- insuffiċjenza tal-kliewi
- ma tħossokx tajjeb
- infjammazzjoni tal-kolon (kolite)
- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
- uġigħ ta' ras, tħossok konfuż, aċċessjoni, u tibdil fil-vista
- sinjali ta' puplesija, li jinkludu li tħoss tmewwit jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, uġigħ ta' ras qawwi, aċċessjoni, konfużjoni, diffikultà biex titkellem, tibdil fil-vista jew tħossok stordut
- puplesija żgħira
- sinjali ta' problema tal-qalb, li jinkludu wġigħ jew pressjoni fis-sider, uġigħ f'dirgħajk, fid-dahar, fl-għonq jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, rata mgħaġġla jew irregolari ta' taħbit tal-qalb, sogħla, kulur kaħlani fix-xufftejn jew fis-swaba', tħossok għajjien ħafna
- diffikultà biex tieħu nifs u wġigħ fis-sider, ikkawżati minn tnixxija ta' arja mill-pulmun tiegħek għal ġo sidrek li twaqqaf il-pulmun tiegħek milli jintefaħ
- infezzjoni bl-uġigħ jew irritazzjoni qrib l-anus
- fistula anali (kanal żgħir li jifforma bejn l-anus u l-ġilda tal-madwar)
- insuffiċjenza tal-fwied jew sinjali ta' ħsara fil-fwied, li jinkludu ġilda safra jew suffejra tal-abjad tal-għajnejn (suffejra) jew ngħas, konfużjoni, konċentrazzjoni batuta
- ġilda xotta, tħaxxin u ħakk tal-ġilda
- problemi tal-fejqan tal-feriti

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen LENVIMA

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u fuq kull folja wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdita'.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih LENVIMA

- Is-sustanza attiva hi lenvatinib.
    - LENVIMA 4 mg kapsuli ibsin: - Kull kapsula iebsa fiha 4 mg ta' lenvatinib (bħala mesilate).
    - LENVIMA 10 mg kapsuli ibsin: - Kull kapsula iebsa fiha 10 mg ta' lenvatinib (bħala mesilate).

- Is-sustanzi 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 LENVIMA u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: +372 6015540

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

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

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

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
info@ewopharma.hr
Tel: +385 (0) 1 6646 563

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

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

Lietuva
Ewopharma AG atstovybė
Tel: +370 5 2430444

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

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

Malta
Cherubino LTD
Tel:+356 21343270
pharmacovigilance@cherubino.com.mt

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

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

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

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

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

România
Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

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

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

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

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

Latvija
Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: +371 67450497

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

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