

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LENVIMA 4 mg kapsuli ibsin
LENVIMA 10 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA 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. GHAMLA 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'"C" 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'"C" fuq l-għatu, u "LENV 10 mg" fuq il-korp.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kancer 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/folikulari/ċelluli ta' Hürthle) (DTC), refrattarja għal iodine radjuattiva (RAI).

Karċinoma Epatocellolari (Hepatocellular Carcinoma, HCC)

LENVIMA bħala monoterapija hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'karċinoma epatoċellolari 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 Pożologija 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).

Požologija

Jekk pazjent jinsa jieħu doża, u ma tkunx tista' tittiehed fi żmien 12-il siegħa, allura dik id-doża għandha tinqabeż u d-doża li jmiss għandha tittiehed fil-hin tal-ghoti 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) generalment 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 isseħħ 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 issuggerit 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-data disponibbli għal doži taħt 10 mg hi limitata.		

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

Karċinoma Epatocellulari

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-tossicitajiet 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/tossicità.

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 tossicitajiet 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)
Tossicitajiet 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
Tossicitajiet li huma ta' periklu għall-ħajja (Grad 4): Waqqaf^e			
<p>a. Agħti bidu għall-immaniġġjar mediku għad-dardir, rimettar jew dijarea qabel ma tinterrompi jew tnaqqas id-doża.</p> <p>b. Naqqas id-doża suċċessivament abbażi tal-livell tad-doża preċedenti (12 mg, 8 mg, 4 mg jew 4 mg jum iva, jum le).</p> <p>c. Tossicità ematoloġika jew proteinurija: l-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għall-ewwel okkorrenza.</p> <p>d. Għat-tossicità ematoloġika, id-dożaġġ jista' jerga' jinbeda meta jirriżolvi għal Grad 2; proteinurija, erga' ibda meta jirriżolvi għal inqas minn 2 g/24 siegħa.</p> <p>e. Bl-esklużjoni tal-anormalitajiet tal-laboratorju meqjusa li mhumiex ta' periklu għall-ħajja, li għandhom jiġu immaniġġjati bħala Grad 3.</p>			

Il-grad 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 bhala 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-dożagġ.

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 mhux 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 titjeb 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 titjeb 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- <i>data</i> disponibbli għal doži 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 bhala 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	Titjeb 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 jeh tiegħu tibdil fid-doża ta' lenvatinib			
Reazzjoni avversa	Severità	Azzjoni	Naqqas id-doża u kompli lenvatinib
Proteinurija	≥ 2 g / 24 siegħa	Interrompi	Titjeb għal inqas minn 2 g / 24 siegħa.
Sindrome nefrotiku	-----	Waqqaf	Tkomplix.
Indeboliment jew insuffiċjenza tal-kliewi	Grad 3	Interrompi	Jitjebu għal Grad 0-1 jew sal-linja bażi.
	Grad 4*	Waqqaf	Tkomplix.
Disfunzjoni kardijaka	Grad 3	Interrompi	Titjeb 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 jitjeb għal Grad 0-1.
Epatotossicità	Grad 3	Interrompi	Titjeb għal Grad 0-1 jew sal-linja bażi.
	Grad 4*	Waqqaf	Tkomplix.
Tromboemboliżmi arterjali	Kwalunkwe grad	Waqqaf	Tkomplix.
Emorraġġja	Grad 3	Waqqaf	Titjeb għal Grad 0-1.
	Grad 4	Interrompi	Tkomplix.
Perforazzjoni gastrointestinali jew fistula	Grad 3	Interrompi	Titjeb 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	Jitjeb għal <480 ms jew sal-linja bażi.
Dijarea	Grad 3	Interrompi	Titjeb għal Grad 0-1 jew sal-linja bażi.
	Grad 4 (minkejja mmanigġjar mediku)	Waqqaf	Tkomplix.

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

Popolazzjonijiet speċjali

DTC

Pazjenti li jkollhom ≥75 sena, ta' razza Asjatika, b'komorbidityiet (bħal pressjoni għolja, u indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi), jew b'piz tal-gisem 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 taht) 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 aġġar (punteġġ Child-Pugh A ta' 6 meta mqabbel ma' punteġġ ta' 5) jidhru li għandhom tollerabilità inqas għal lenvatinib.

Pazjenti b' HCC minbarra dawk b' indeboliment tal-fwied moderat u sever jew b' indeboliment tal-kliwi sever għandhom jibdeu 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-tollerabilità individwali.

Pazjenti bi pressjoni għolja

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi kkontrollata tajjeb qabel il-kura b' lenvatinib, u għandha tiġi mmonitorjata regolarmet 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 hafif (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 irregistrati 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 hafif (Child-Pugh A). Id-*data* limitata hafna 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 *data* 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 hafif (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 hafif 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 hafif jew moderat tal-fwied. Id-*data* 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 hafif 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. *Data* limitata hi disponibbli dwar l-użu f'pazjenti li jkollhom ≥ 75 sena (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Razza

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ ibbażat fuq ir-razza (ara sezzjoni 5.2). *Data* 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 hin kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Persuni li jieħdu ħsieb il-pazjent m'għandhomx jifflu l-kapsula, sabiex jevitaw esponiment ripetut għall-kontenut tal-kapsula.

Il-kapsuli ta' lenvatinib jistgħu jinbelgħu shaħ mal-ilma jew jingħataw bħala suspensjoni ppreparata billi jinħallu l-kapsula/i shaħ fl-ilma, fil-meraġ 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-ġħoti tas-suspensjoni).

Jekk ma tintużax fil-hin tal-preparazzjoni, is-suspensjoni ta' lenvatinib tista' tinħażen f'kontenitur mgħotti u trid tiġi mkessha f'temperatura ta' bejn 2 °C u 8 °C għal massimu ta' 24 siegħa. Wara li titneħħa mill-frigġ 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 wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (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-demem (BP) għandha tiġi kkontrollata tajjeb qabel il-kura b'lenvatinib u, jekk il-pazjenti jkunu magħrufa li għandhom pressjoni għolja, għandhom ikunu fuq doża stabbli ta' terapija kontra l-pressjoni għolja għal mill-inqas ġimgħa qabel il-kura b'lenvatinib. Ġew irrappurtati kumplikazzjonijiet serji ta' pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb, inkluż id-dissezzjoni tal-aorta. Is-sejba bikrija u l-immaniġġjar effettiv tal-pressjoni għolja huma importanti biex timminimizza l-htieġa għal interruzzjonijiet u tnaqqis tad-doża ta' lenvatinib. Sustanzi kontra l-pressjoni għolja għandhom jinbdeu hekk kif pressjoni tad-demem għolja tiġi kkonfermata. Il-pressjoni tad-demem 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'wahda mill-klassijiet ta' mediċini kontra l-pressjoni għolja għandha tinbeda meta tiġi osservata pressjoni tad-demem 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 (<i>Blood pressure, BP</i>)	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 žid id-doża tat-terapija kurrenti kontra l-pressjoni għolja jew ibda terapija addizzjonali kontra l-pressjoni għolja.

Tabella 5 Immaniġġjar rakkomandat ta' pressjoni għolja	
Livell ta' Pressjoni tad-Demm (<i>Blood pressure, BP</i>)	Azzjoni rakkomandata
BP sistolika ta' ≥ 160 mmHg jew BP dijastolika ta' ≥ 100 mmHg minkejja l-aħjar terapija kontra l-pressjoni għolja	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf lenvatinib 2. Meta BP sistolika tkun ta' ≤ 150 mmHg, BP dijastolika ta' ≤ 95 mmHg, u l-pazjent kien fuq doża stabbli ta' terapija kontra l-pressjoni għolja għal mill-inqas 48 siegħa, kompli lenvatinib f'doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).
Konsegwenzi ta' theddida għall-ħajja (pressjoni għolja malinna, defiċit newroloġiku, jew kriżi ta' pressjoni għolja)	Intervent urġenti hu indikat. Waqqaf lenvatinib u ibda mmaniġġjar mediku adattat.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

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

Proteinurija

Proteinurija giet 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' $\geq 2+$, 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.

Epatotossicità

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 aġġar 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.

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

F'EC, ir-reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied li kienu rrapportati 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 hafif 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' epatotossicità, 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 ttrattati b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-fattur ta' riskju primarju identifikat kienet deidratazzjoni u/jew ipovolemija minhabba tossicità gastrointestinali. Tossicità 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 ttrattati 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 ttrattati b'lenvatinib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi jew sinjali kliniċi ta' dikompensazzjoni kardijaka, għax interruzzjonijiet, aġġustamenti, jew it-twaqqif tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

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

PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome, magħruf ukoll bħala RPLS, ġiet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'lenvatinib (<1%; ara sezzjoni 4.8). PRES hu disturb newroloġiku li jista' jidher bħala wġiġh ta' ras, aċċessjoni, letargija, konfużjoni, funzjoni mentali mibdula, għama, u disturbi oħrajn fil-vista jew disturbi newroloġiċi. Pressjoni għolja hafifa sa severa tista' tkun preżenti. Immaġni tar-reżonanza manjetika (magnetic resonance imaging) hi meħtieġa biex tikkonferma d-dijanjozi ta' PRES. Miżuri adattati għandhom jittieħdu biex jikkontrollaw il-pessjoni 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 ġie studjat f'pazjenti li kellhom tromboemboliżmu arterjali fis-6 xhur ta' qabel, u għalhekk għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'hal dawn. Għandha tittiehed 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 kontraċettivi effettivi ħafna waqt li jkunu qed jieħdu lenvatinib u għal xahar wara li twaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.6). Bhalissa mhux magħruf jekk lenvatinib iżid 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 minhabba r-riskju potenzjali ta' emorraġija severa assoċjata mat-tnaqqis fid-daqs tat-tumur/nekrozi wara t-terapija b'lenvatinib. Xi każijiet ta' ħruġ ta' demm seħħew b'mod sekondarju ma' tumor li kien qed jiċkien u formazzjoni fistula, eż., fistuli trakeoesofagali. Każijiet ta' emorraġija intrakranjali fatali ġew irrappurtati f'xi pazjenti bi jew mingħajr metastasijiet fil-moħħ. Ħruġ ta' demm f'siti oħrajn, ħlief fil-moħħ (eż., fit-trakea, ħruġ ta' demm intra-addominali, u fil-pulmun) ġie rrappurtat ukoll. Każ fatali wieħed ta' emorraġija ta' tumor tal-fwied f'pazjent b'HCC ġie rrappurtat.

L-eżamijiet u l-kura sussegwenti tal-varici tal-esofagu f'pazjenti b'ċirrozi 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 b'hal operazzjoni jew radjoterapija 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, pnevmotoraci ġiet irrappurtata b'evidenza ċara u mingħajrha ta' fistula bronkoplewrali. Xi rapporti ta' fistula u pnevmotoraci seħħew f'assoċjazzjoni ma' rigressjoni jew nekrozi ta' tumor. Operazzjoni u radjoterapija fil-passat jistgħu jkunu fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu. Il-metastasi tal-pulmun ukoll tista' żżid ir-riskju ta' pnevmotoraci. Lenvatinib m'għandux jinbeda f'pazjenti b'fistula, biex jiġi evitat id-deterjorament, u lenvatinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'involverment esofagali jew tal-passaġġ trakeobronkjalji 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-fejqaq tal-feriti, bħal f'sustanzi oħrajn tal-istess klassi.

Titwil tal-intervall tal-QT

Titwil tal-intervall tal-QT/QTc ġie rrapportat b'incidenza oghla f'pazjenti ttratti b'lenvatinib milli f'pazjenti ttratti bi placebo (ara sezzjoni 4.8). 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 kongenitali ta' QT twil, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiaritmiji, u dawk li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT, li jinkludu antiaritmici 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 mnaqqa meta t-titwil tal-QTc jitjieb għal <480 ms jew jiġi fil-linja bażi.

Disturbi fl-elettroliti bħal ipokalemija, ipokalcemija, 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-htieġa matul il-kura b'lenvatinib. Id-doża ta' lenvatinib għandha tiġi interrotta jew id-doża tiġi aġġustata skont il-htieġa skont is-severità, il-preżenza ta' bidliet fl-ECG, u l-persistenza ta' ipokalcemija.

Indeboliment ta' soppressjoni tal-ormon li jstimula t-tirojde/Disfunzjoni tat-tirojde

Ipotirojdiżmu ġie rrapportat 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 ttrattat skont il-prattika medika standard biex jinżamm l-istat ewtirojde.

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

Kumplikazzjonijiet tal-fejqaq tal-feriti

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

Osteonekrozi 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 rċievw trattament preċedenti jew fl-istess hin b'terapija tal-ghadam li timpedixxi r-risorbiment, u/jew inibituri tal-angjogenesi, eż. inibituri ta' bevacizumab, tat-TKI u tal-mTOR. Għalhekk għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta lenvatinib jintuza jew simultanament jew b'mod sekwenzjali ma' terapija li timpedixxi r-risorbiment u/jew inibituri oħra tal-angjogenesi.

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 rċievw jew qed jirċievu bisphosphonates ġol-vina, għandhom jiġu evitati proċeduri dentali invażivi jekk possibbli (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

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

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' lenvatinib immedjatement 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-kanċinoma 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-ghoti 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 sensitiv ta' CYP3A4 u Pgp) ma nbidlux meta ntuża lenvatinib. Għalhekk mhux mistenni li jkun hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti bejn lenvatinib u substrati oħra ta' CYP3A4/Pgp.

Kontraċettivi orali

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu 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 *data* dwar l-użu ta' lenvatinib f'nisa tqal. Lenvatinib kien embrijotossiku u teratogeniku meta ngħata lil firien u l-fniek (ara sezzjoni 5.3).

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

Treddigh

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 kontraindikata waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lenvatinib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem 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 rrapportati b' mod frekwenti (li jseħhu $f \geq 30\%$ 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%), uġigh ta' ras (34.1%), u s-sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar (PPE) (32.7%). Il-pessjoni għolja u l-proteinurija għandhom tendenza li jseħhu 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-kliwi (2.4%), tromboemboliżmi arterjali (3.9%), insuffiċjenza kardijaka (0.7%), emorraġija minn tumor intrakranjali (0.7%), PRES/RPLS (0.2%), u tromboemboliżmi arterjali (incident 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 ($f \geq 5\%$ 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, incident ċerebrovaskulari, dijarea, u emboliżmu pulmonari.

HCC

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod frekwenti (li seħħew fi $\geq 30\%$ tal-pazjenti) huma l-pessjoni 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 incident ċerebrovaskulari (0.4%) u avvenimenti ta' insuffiċjenza/indeboliment tal-kliwi (1.4%). Kien hemm incidenza akbar ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtofile fi pazjenti b'HCC (8.7% fuq lenvatinib meta mqabbel ma' tipi oħra ta' tumor 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 ($f \geq 5\%$ 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-dem, proteinurija u insuffiċjenza tal-fwied.

EC

Is-sigurtà ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab giet 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 sehhew f' $\geq 20\%$ 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%), uġiġh ta' ras (27%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (27%), disfonija (25%), uġiġh addominali (23%), astenija (23%), sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar (23%), stomatite (23%), anemija (22%), u ipomanjesemija (20%).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (li sehhew f' $\geq 5\%$ 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 sehh fi 30.6% tal-pazjenti, u t-twaqqif kemm ta' lenvatinib kif ukoll ta' pembrolizumab sehh fi 15.3% tal-pazjenti minhabba reazzjoni avversa. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (li sehhew f' $\geq 1\%$ 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 minhabba reazzjoni avversa sehhew f' 63.2% tal-pazjenti. L-interruzzjonijiet tad-doża ta' lenvatinib u pembrolizumab minhabba reazzjoni avversa sehhew f' 34.3% tal-pazjenti. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (li sehhew f' $\geq 5\%$ 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 minhabba reazzjonijiet avversi sehh f' 67.0% tal-pazjenti. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (li sehhew f' $\geq 5\%$ 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 *data* minn 452 pazjent b' DTC u 496 pazjent b' HCC; li tippermetti biss il-karatterizzazzjoni ta' reazzjonijiet avversi komuni tal-medicina f' pazjenti b' DTC u HCC. Ir-reazzjonijiet avversi pprezentati f' din is-sezzjoni huma bbażati fuq id-*data* ta' sigurtà ta' pazjenti b' DTC u b' HCC (ara sezzjoni 5.1).

Il-profil tas-sigurtà ta' lenvatinib bħala terapija kombinata huwa bbażat fuq *data* 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 rrapportati 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 jsehh b' lenvatinib jew bil-komponenti tat-terapija kombinata mogħtija waħedhom jistgħu jsehh 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' medicina oħra, irreferi għall-SmPC għall-komponent rispettiv tat-terapija kombinata (pembrolizumab).

Il-frekwenzi huma definiti kif ġej:

- Komuni ħafna (>1/10)
- Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)
- Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)
- Rari ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Rari ħafna ($< 1/10,000$)
- Mhux magħruf (ma tistax tittiehed 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 rrapportati 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-demem u tas-sistema limfatika		
Komuni ħafna	Tromboċitopenija ^{a, †} Limfopenija ^{a, †} Lewkopenija ^{a, †} Newtrogenija ^{a, †}	Tromboċitopenija ^{a, †} Limfopenija ^{a, †} Lewkopenija ^{a, †} Newtrogenija ^{a, †} Anemija
Mhux komuni	Infart spleniku	
Disturbi fis-sistema endokrinarja		
Komuni ħafna	Ipotirojdiżmu Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde tad-demem ^{*, †}	Ipotirojdiżmu Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde tad-demem [*] Ipertirojdiżmu
Komuni		Insuffiċjenza adrenali
Mhux komuni	Insuffiċjenza adrenali	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Komuni ħafna	Ipokalcemija ^{*, †} Ipokalemija [†] Iperkolesterolemija ^{b, †} Ipomanjesemija ^{b, †}	Ipokalcemija ^{*, †} Ipokalemija [†] Iperkolesterolemija ^{b, †}
	Tnaqqis fil-piż	Ipomanjesemija ^{b, †}
	Tnaqqis fl-aptit	Tnaqqis fil-piż Tnaqqis fl-aptit
Komuni	Deidratazzjoni	Deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi		
Komuni ħafna	Insomnja	
Komuni		Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża		
Komuni ħafna	Sturdament Ugigh ta' ras Indeboliment fis-sens tat-togħma	Sturdament Ugigh ta' ras Indeboliment fis-sens tat-togħma
Komuni	Inċident ċerebrovaskulari [†]	

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi rrapportati f' pazjenti ttrattati b' lenvatinib[§]		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Monoterapija b' lenvatinib	Flimkien ma' pembrolizumab
(Terminologija MedDRA)		
Mhux komuni	Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri	Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri
	Monoparesi	Inċident ċerebrovaskulari [†]
	Attakk iskemiku temporanju	Monoparesi
		Attakk iskemiku temporanju
Disturbi fil-qalb		
Komuni	Infart mijokardijaku ^{c,†}	Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramm
	Insuffiċjenza kardijaka	
	Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramm	
	Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra (ejection fraction)	
Mhux komuni		Infart mijokardijaku ^{c,†}
		Insuffiċjenza kardijaka
		Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra (ejection fraction)
Disturbi vaskulari		
Komuni ħafna	Emorraġija ^{d, *,†}	Emorraġija ^{d, *,†}
	Pressjoni għolja ^{c,*} Pressjoni baxxa	Pressjoni għolja ^{c,*}
Komuni		Pressjoni baxxa
Mhux magħruf	Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		
Komuni ħafna	Disfonija	Disfonija
Komuni	Embolizmu pulmonari [†]	Embolizmu pulmonari [†]
Mhux komuni	Pnewmotoraci	Pnewmotoraci
Disturbi gastro-intestinali		
Komuni ħafna	Dijarea	Dijarea
	Ugħigh gastrointestinali u addominali ^f	Ugħigh gastrointestinali u addominali ^f
	Rimettar	Rimettar
	Dardir	Dardir
	Infjammazzjoni orali ^g	Infjammazzjoni orali ^g
	Ugħigh fil-halq ^h	Ugħigh fil-halq ^h
	Stitikezza	Stitikezza
	Dispepsija	Ħalq xott
	Ħalq xott Żieda fil-lipase [‡] Żieda f' amylase [‡]	Żieda fil-lipase Żieda f' amylase [‡]
Komuni	Fistula anali	Pankreatite ⁱ
	Gass	Gass
	Perforazzjoni gastrointestinali	Dispepsija
		Kolite
Mhux komuni		Perforazzjoni gastrointestinali
	Pankreatite ⁱ Kolite	Fistula anali

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi rrapportati f' pazjenti ttrattati b' lenvatinib[§]		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi (Terminologija MedDRA)	Monoterapija b' lenvatinib	Flimkien ma' pembrolizumab
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Komuni hafna	Żieda fil-bilirubina tad-demmi ^{i,*;‡} Ipoalbuminemija ^{j,*;‡} Żieda f' alanine aminotransferase ^{*;‡}	Żieda fil-bilirubina tad-demmi ^{i,*;‡} Ipoalbuminemija ^{j,*;‡} Żieda f' alanine aminotransferase ^{*;‡}
	Żieda f' aspartate aminotransferase ^{*;‡} Żieda f' alkaline phosphatase tad-demmi [‡] Żieda f' gamma-glutamyltransferase	Żieda f' aspartate aminotransferase ^{*;‡} Żieda f' alkaline phosphatase tad-demmi [‡]
Komuni	Insuffiċjenza tal-fwied ^{k,*;†}	Koleċistite
	Enċefalopatija tal-fwied ^{l,*;†}	Funzjoni normali tal-fwied
	Funzjoni normali tal-fwied	
	Koleċistite	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' taht il-ġilda		
Komuni hafna	Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar	Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar
	Raxx	Raxx
	Alopeċja	
Komuni	Iperkeratozi	Alopeċja
Mhux komuni		Iperkeratozi
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Komuni hafna	Uġigh fid-dahar	Uġigh fid-dahar
	Artralġja	Artralġja
	Mijalġja	Mijalġja
	Uġigh fl-estrematijiet	Uġigh fl-estrematijiet
	Uġigh muskoloskelettriku	
Komuni		Uġigh muskoloskelettriku
Mhux komuni	Osteonekrozi tax-xedaq	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		
Komuni hafna	Proteinurija [*]	Proteinurija [*]
	Żieda fil-kreatinina tad-demmi [‡]	Żieda fil-kreatinina tad-demmi [‡]
Komuni	Insuffiċjenza tal-kliwi ^{n,*;†}	Insuffiċjenza tal-kliwi ^{n,*;†}
	Indeboliment tal-kliwi [*]	
	Żieda fl-urea fid-demmi	
Mhux komuni	Sindrome nefrotiku	Indeboliment tal-kliwi [*] Żieda fl-urea fid-demmi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Komuni hafna	Gheja	Gheja
	Astenija	Astenija
	Edema periferali	Edema periferali
Komuni	Telqa	Telqa
Mhux komuni	Fejqan indebolit	Fejqan indebolit
Mhux magħruf	Fistula mhux gastrointestinali ^o	

[§]: Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi pprezentati 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 *data* tal-laboratorju.

It-termini li ġejjin ġew ikkombinati:

- a: Tromboċitopenija tinkludi tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits. Newtropsenija tinkludi newtropsenija u għadd imnaqqas ta' newtrofili. Lewkopenija tinkludi lewkopenija u tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod fid-dem. Limfopenija tinkludi limfopenija u tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti.
- b: Ipomanjesemija tinkludi ipomanjesemija u tnaqqis fl-għadd tal-magnesium fid-dem. Iperkolesterolemija tinkludi iperkolesterolemija u żieda tal-kolesterol fid-dem.
- 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, hrug ta' demm mill-hanek, 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, hrug ta' demm mill-hanek, emoptisi, emorraġija mill-variċi tal-esofagu, emorraġija tal-murliti, emorraġija tal-halq, emorraġija mir-rektum u emorraġija ġastrointestinali tan-naha 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 diastolika tad-dem, pressjoni ortostatika għolja u żieda fil-pressjoni tad-dem.
- f: Uġiġġ gastrointestinali u addominali jinkludi: skumdità addominali, uġiġġ addominali, uġiġġ fil-parti addominali t'isfel, uġiġġ fil-parti addominali ta' fuq, sensitività addominali, skonfort epigastriku, u wġiġġ gastrointestinali.
- g: Infjammazzjoni orali tinkludi: stomatite aftuża, ulċera aftuża, erożjoni ġiġivali, ulċerazzjoni ġiġivali, infafet tal-mukoża tal-halq, stomatite, glossite, ulċerazzjoni fil-halq, u infjammazzjoni mukożali.
- h: Uġiġġ orali jinkludi: uġiġġ orali, glossodinija, uġiġġ ġiġivali, skonfort orofaringeali, uġiġġ orofaringeali u skonfort fl-ilsien.
- i: Pankreatite tinkludi: pankreatite u pankreatite akuta.
- j: Żieda tal-bilirubina fid-dem tinkludi: iperbilirubinemija, żieda tal-bilirubina fid-dem, suffejra u żieda tal-bilirubina kkonjugata. Ipoalbuminemija tinkludi ipoalbuminemija u tnaqqis tal-bilirubina fid-dem.
- 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: Hsara epatoċellulari u epatite jinkludu: ferita fil-fwied ikkaġunata mill-medicina, steatozi tal-fwied, u ferita kolestatika fil-fwied.
- n: Każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliewi jinkludu: insuffiċjenza prerenali akuta, insuffiċjenza tal-kliewi, insuffiċjenza akuta tal-kliewi, hsara akuta tal-kliewi u nekrozi tubulari tal-kliewi.
- o: Fistula mhux gastrointestinali tinkludi każijiet ta' fistula li seħħ 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 diastolika tad-dem, u żieda fil-pressjoni tad-dem), ġiet irrappurtata fi 72.8% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib u f'16.0% tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jiġi ttratt bi placebo. 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 placebo. 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-dem, żieda fil-pressjoni diastolika tad-dem 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 minhabba pressjoni għolja.

EC

Fil-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 oghla sehhew 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 sehhew 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 placebo. Il-medjan taż-żmien għall-bidu kien ta' 6.7 ġimgħat. Reazzjonijiet ta' Grad 3 sehhew f'10.7% tal-pazjenti ttratt b'lenvatinib u fl-ebda pazjent ttratt bi placebo. Il-maġġoranza tal-każijiet kellhom riżultat ta' rkupru jew fejqan wara l-interruzzjoni jew it-tnaqqis tad-doża, li sehhew f'16.9% u 10.7% tal-pazjenti, rispettivament. Il-proteinurija wasslet għal twaqqif permanenti tal-kura f'0.8% tal-pazjenti.

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 sehhew 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 sehhew f'6.9% u 2.5% tal-pazjenti, rispettivament. Il-proteinurija wasslet għal twaqqif permanenti tal-kura f'0.6% tal-pazjenti.

EC

Fil-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġiet irrappurtata proteinurija f'29.6% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u sehhew 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 sehhew f'6.2%, 7.9% u 1.2% tal-pazjenti, rispettivament.

Insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi (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-placebo, 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 sehhew f'1.9% tal-pazjenti ttratti b'levantinib.

EC

Fil-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 sehhew 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 sehhew fi 3.0%, 1.7% u 1.2% tal-pazjenti, rispettivament.

Disfunzjoni kardijaka (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 rrapportat f'6.5% tal-pazjenti (1.5% kienu ta' Grad ≥ 3) fil-grupp li kien ittrattat 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 kongestiva tal-qalb, xokk kardjoġeniku, u insuffiċjenza kardjopulmonari) kienet irrapportata f'0.6% tal-pazjenti (0.4% kienu ta' Grad ≥ 3) fil-grupp ttratt b'levatinib.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġiet irrapportata 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.

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

Epatotossicità (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 irrapportati b'mod komuni kienu ipoalbuminemija (9.6% lenvatinib vs 1.5% plaċebo) u židiet tal-livelli tal-enzimi fil-fwied, li jinkludu židiet f'alanine aminotransferase (7.7% lenvatinib vs. 0 plaċebo), aspartate aminotransferase (6.9% lenvatinib vs. 1.5% plaċebo), u bilirubina fid-demem (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 oghla 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. Wieheċ 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 rrapportati ta' epatotossicità 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' epatotossicità ta' \geq 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' \geq Grad 3). Enċefalopatija tal-fwied (inkluż avvenimenti fatali f'4 pazjenti) seħħet fi 8.4% tal-pazjenti (5.5% kienu ta' \geq Grad 3). Kien hemm 17-il mewt (3.6%) minhabba avvenimenti ta' epatotossicità 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 irċewew 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 epatotossicità 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.

Tromboemboliżmi arterjali (ara sezzjoni 4.4)

DTC

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

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), avvenimenti ta' tromboemboliżmi 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' tromboemboliżmi arterjali (5 każijiet ta' infart mijokardijaku u 5 każijiet ta' incident ċerebrovaskulari) b'riżultat fatali.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġew irrappurtati tromboemboliżmi 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 giet 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 placebo. Reazzjonijiet li seħhew b'incidenza ta' $\geq 0.75\%$ fuq il-placebo kienu: epistassi (11.9%), ematurija (6.5%), kontużjoni (4.6%), ħrug ta' demm mill-ħanek (2.3%), ematokeżija (2.3%), emorraġija mir-rektum (1.5%), ematoma (1.1%), emorraġija mill-murliti (1.1%), emorraġija laringeali (1.1%), tikek żgħar vjola fuq il-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 rċiew 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 ġimghat. Ma ġew osservati l-ebda differenzi bejn pazjenti ttratti b'lenvatinib u pazjenti ttratti bi placebo, fl-incidenzi ta' reazzjonijiet avversi serji (3.4% vs 3.8%), reazzjonijiet li wasslu għal twaqqif prematur (1.1% vs 1.5%), jew reazzjonijiet li wasslu għall-interruzzjoni (3.4% vs. 3.8%) jew it-twaqqif (0.4% vs. 0) tad-doża.

HCC

Fil-prova ta' Fażi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), emorraġija giet irrappurtata f'24.6% tal-pazjenti u 5.0% kienu ta' Grad ≥ 3 . Reazzjonijiet ta' Grad 3 seħhew 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 ġimghat. 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 irċewew kura b'monoterapija ta' lenvatinib għal indikazzjonijiet li ma kinux HCC, emorraġija ta' Grad ≥ 3 jew aktar giet 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), giet irrappurtata emorraġija f'24.4% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħhew 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 seħhew f'1.7%, 1.2% u 1.7% tal-pazjenti, rispettivament.

Ipokalcemija (ara sezzjoni 4.4)

DTC

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

Perforazzjoni gastrointestinali u l-formazzjoni ta' fistula (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 rrapportat fi 8.8% tal-pazjenti ttratti b'lenvatinib, u f'1.5% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. L-inkidenza 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' Fazi 3 REFLECT, (ara sezzjoni 5.1), titwil tal-intervall tal-QT/QTc ġie rrapportat 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' Fazi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġie rrapportat titwil tal-intervall tal-QT f'3.9% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħhew 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 seħhew f'0.2% u 0.5% tal-pazjenti, rispettivament.

Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde tad-demem (ara sezzjoni 4.4)

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fazi 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' Fazi 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'lenvatinib.

EC

Fl-Istudju 309 ta' Fazi 3 (ara sezzjoni 5.1), ġie rrapportat ipotirojdiżmu f'68.2% tal-pazjenti ttrattati b'lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab u seħhew 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 seħhew 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 seħhiet f'0.2% tal-pazjenti.

Dijarea (ara sezzjoni 4.4)

DTC

Fil-prova importanti ħafna ta' Fazi 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' Fazi 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' Fazi 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 seħhew f'10.6%, 11.1% u 1.2% tal-pazjenti, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-Istudji pedjatriki 207, 216, 230, u 231 (ara sezzjoni 5.1), il-profil tas-sigurtà globali ta' lenvatinib bħala aġent waħdu jew flimkien ma' jew ifosfamide u etoposide jew everolimus kien konsistenti ma' dak osservat f'adulti ttrattati b'lenvatinib. F'pazjenti b'osteosarkoma rikaduta/refrattarja, pnevmotoraci giet irrappurtata bi frekwenza oghla minn dik osservata fl-adulti b'DTC, HCC, RCC U EC. Fi Studju 207, pnevmotoraci sehhiet f'6 pazjenti (10.9%) ittrattati b'lenvatinib bħala aġent wiehed u f'7 pazjenti (16.7%) ittrattati b'lenvatinib flimkien ma' ifosfamide u etoposide. B'kollox, 2 pazjenti waqfu mit-trattament taht studju minhabba pnevmotoraci. Fi Studju 230, pnevmotoraci giet irrappurtata fi 12-il pazjent (11-il pazjent [28.2%] ittrattati b'lenvatinib flimkien ma' ifosfamide u etoposide, u pazjent 1 [2.6%] ittrattat b'ifosfamide u etoposide). Fi Studju 216, pnevmotoraci kienet irrappurtata fi 3 pazjenti (4.7%) b'sarkoma ta' Ewing, rabdomjosarkoma (RMS) u tumor ta' Wilms; it-3 pazjenti kollha kellhom metastasi fil-pulmun fil-linja bazi. Fi Studju 231, pnevmotoraci kienet irrappurtata f'7 pazjenti (5.5%) b'sarkoma tač-čelluli spindle, sarkoma mhux differenzjata, RMS, tumor malinn tas-saff protettiv tan-nervituri periferali, sarkoma sinovjali, karčinoma tač-čelluli spindle, u tumor ossifikanti fibromyxoid malinn; is-7 pazjenti kollha kellhom metastasi fil-pulmun jew mard primarju fil-ħajt tas-sider jew fil-kavità plewrali fil-linja bazi. Għal Studji 216, 230, u 231, l-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament taht studju minhabba pnevmotoraci. L-okkorrenza ta' pnevmotoraci dehret li hija primarjament assočjata ma' metastasi pulmonari u mard sottostanti.

Fil-koort għas-sejba tad-doža tal-aġent waħdu ta' Studju 207, ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati l-aktar frekwenti ($\geq 40\%$) kienu tnaqqis fl-aptit, dijarea, ipotirojdiżmu, rimettar, uġiġħ addominali, deni, pressjoni għolja, u tnaqqis fil-piż; u fil-koort ta' espansjoni tal-aġent waħdu ta' pazjenti b'osteosarkoma rikaduta jew refrattarja, ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati l-aktar frekwenti ($\geq 40\%$) kienu tnaqqis fl-aptit, uġiġħ ta' ras, rimettar, ipotirojdiżmu, u proteinurija.

Fil-koort għas-sejba tad-doža ta' kombinazzjoni ta' Studju 207, ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati l-aktar frekwenti ($\geq 50\%$) kienu rimettar, anemija, dardir, dijarea, ipotirojdiżmu, uġiġħ addominali, artralġja, epistassi, newtopenija, stitikezza, uġiġħ ta' ras, u uġiġħ fl-estremittajiet; u fil-koort ta' espansjoni tal-kombinazzjoni, ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati l-aktar frekwenti ($\geq 50\%$) kienu anemija, dardir, tnaqqis fl-għadd ta' čelluli bojod tad-demmm, dijarea, rimettar, u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.

Fil-Faži 1 (il-koorti tas-sejba tad-doža ta' kombinazzjoni) ta' Studju 216, l-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati b'mod frekwenti ($\geq 40\%$) kienu pressjoni għolja, ipotirojdiżmu, ipertrigliceridemija, uġiġħ addominali, u dijarea; u fil-Faži 2 (il-koorti ta' espansjoni tal-kombinazzjoni), l-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati b'mod frekwenti ($\geq 35\%$) kienu ipertrigliceridemija, proteinurija, dijarea, tnaqqis fl-għadd tal-limfočiti, tnaqqis fl-għadd tač-čelluli bojod tad-demmm, žieda fil-kolesterol fid-demmm, għeja, u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.

Fl-istudju OLIE (Studju 230), ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati l-aktar frekwenti ($\geq 35\%$) kienu ipotirojdiżmu, anemija, dardir, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, proteinurija, rimettar, uġiġħ fid-dahar, newtopenija bid-deni, pressjoni għolja, stitikezza, dijarea, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofilu, u deni.

Fi Studju 231, l-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati b'mod frekwenti ($\geq 15\%$) kienu ipotirojdiżmu, pressjoni għolja, proteinurija, tnaqqis fl-aptit, dijarea, u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.

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'incidenza ta' aktar mid-doppju tal-incidenza f'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena (17.2%) meta mqabbel ma' dawg 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'incidenza 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 (zieda ta' $\geq 10\%$ meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom < 65 sena).

Sess tal-persuna

DTC

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

HCC

In-nisa kellhom incidenza oghla ta' pressjoni għolja, gheja, titwil tal-QT tal-ECG u alopecja. L-irġiel kellhom incidenza oghla (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.

Origini etnika

DTC

Pazjenti Asjatiċi kellhom incidenza oghla (differenza ta' $\geq 10\%$) minn pazjenti Kawkasi ta' edema periferali, pressjoni għolja, gheja, PPE, proteinurija, stomatite, trombocitopenija, u majalgja; filwaqt li l-pazjenti Kawkasi kellhom incidenza oghla ta' dijarea, tnaqqis fil-piż, dardir, rimettar, stitikezza, astenija, uġiġħ addominali, uġiġħ fl-estremitàjiet, 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 incidenza oghla 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 incidenza oghla ta' gheja, enċefalopatija tal-fwied, ħsara akuta tal-fwied, ansjetà, astenija, dardir, trombocitopenija u rimettar.

EC

Pazjenti Asjatici kellhom inċidenza oġhla (differenza ta' $\geq 10\%$) 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 oġhla ta' infjammazzjoni mukożali, uġiġh 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 oġhla ta' pressjoni għolja, proteinurija, dijarea, u deidratazzjoni, u kellhom każijiet aktar serji ta' deidratazzjoni, pressjoni baxxa, emboliżmu pulmonari, effużjoni plewleri malinna, fibrillazzjoni atrijali, u sintomi GI (uġiġh addominali, dijarea, rimettar) ta' Grad 3 jew 4.

Indeboliment tal-fwied

DTC

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

HCC

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

Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <60 kg

DTC

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

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-htieġa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effikaċja klinika

Kanċer tat-tirojde differenzjat u refrattorju għal radioiodine

L-istudju SELECT kienet prova multiċentrika, li fiha l-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollata bi placebo, 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-registrazzjoni. 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-placebo setgħu jagħzlu li jirċievu kura b'lenvatinib fil-hin 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 placebo (n=131). Id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda kienu bbilanċjati tajjeb għaž-żewġ gruppi ta' kura. Mit-392 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, 76.3% qatt ma kienu rċivew kura permezz ta' terapija 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 placebo ($p < 0.0001$) (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 terapija 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 placebo, qalbu għal open-label lenvatinib fil-hin tal-analiżi tal-effikaċja primarja.

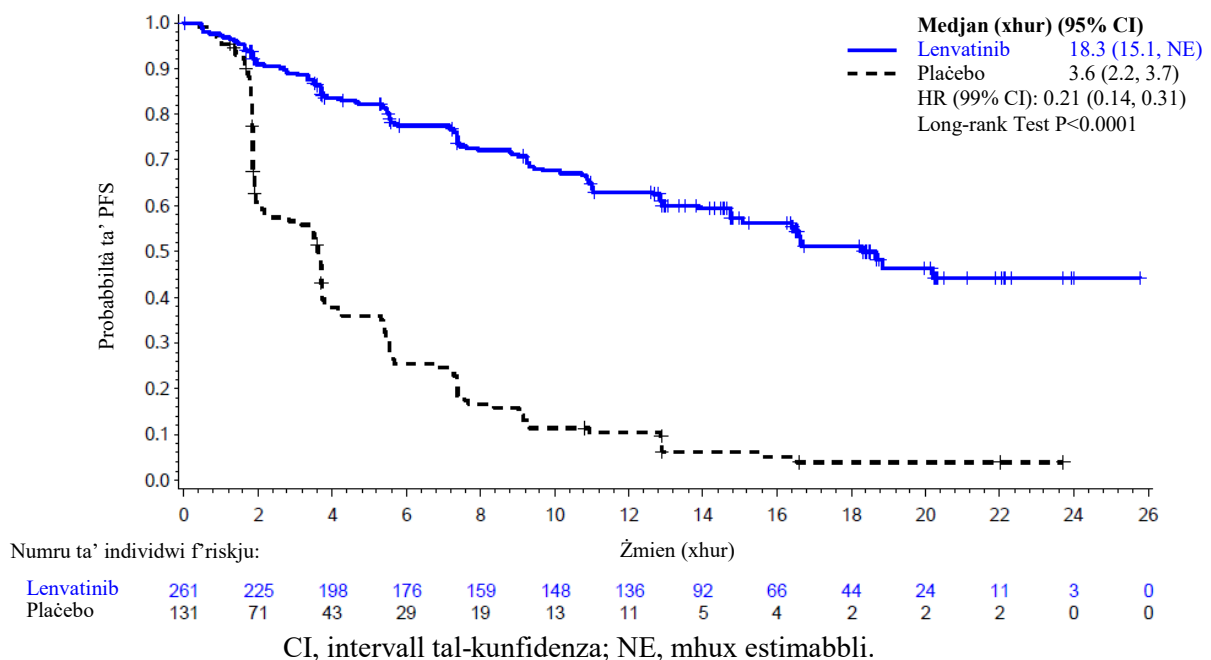
Ir-rata ta' rispons oġġettiv (rispons komplet [CR] flimkien ma' rispons parzjali [PR]) skont l-evalwazzjoni radjoloġika indipendenti, kienet oġġettiva b'mod sinifikanti ($p < 0.0001$) fil-grupp ttratt b'lenvatinib (64.8%) milli fil-grupp ttratt bil-placebo (1.5%). Erba' (1.5%) individwi li ġew ttratti b'lenvatinib kisbu CR u 165 individwi (63.2%) kellhom PR, filwaqt li l-ebda individwu li ġie ttratt bil-placebo 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-analizi tas-sopravivenza globali giet imfixkla mill-fatt li l-individwi ttratti bi placebo 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-hin tal-analizi tal-effikaċja primarja (HR=0.73; 95% CI: 0.50, 1.07, p=0.1032). Is-Sopravivenza Globali (OS, *Overall Survival*) medjana ma ntlahqitx la għall-grupp ta' lenvatinib u lanqas għall-grupp tal-placebo crossover.

Tabella 7 Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'DTC		
	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Sopravivenza Hielsa 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,c}	0.21 (0.14, 0.31)	
Valur p ^b	<0.0001	
Pazjenti li fil-passat irċievew 0 terapija mmirata VEGF/VEGFR (%)		
Numru ta' progressjonijiet jew imwiet	195 (74.7)	104 (79.4)
PFS medjan f'xhur (95% CI)	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,c}	0.20 (0.14, 0.27)	
Pazjenti li fil-passat irċievew 1 terapija mmirata VEGF/VEGFR (%)		
Numru ta' progressjonijiet jew imwiet	66 (25.3)	27 (20.6)
PFS medjan f'xhur (95% CI)	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,c}	0.22 (0.12, 0.41)	
Rata ta' Rispons Ogġettiv^a		
Numru ta' dawk li rrispondew b'mod ogġettiv (%)	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 ogġettiv, ^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. Ohrajn), grupp ta' età (≤65 sena vs. >65 sena), u terapija mmirata VEGF/VEGFR fil-passat (0 vs. 1).		
c: Stima b'mudell ta' periklu proporzjonali Cox.		
d: Stima bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier; in-95% CI 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 Minghajr Progressjoni - DTC



Karċinoma epatoċellolari

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' lenvatinib ġew evalwati fi studju internazzjonali, multiċentriku, open-label u li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ta' Fazi 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-lezjonijiet fil-mira li preċedement kienu ttratti bir-radjuoterapija 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.

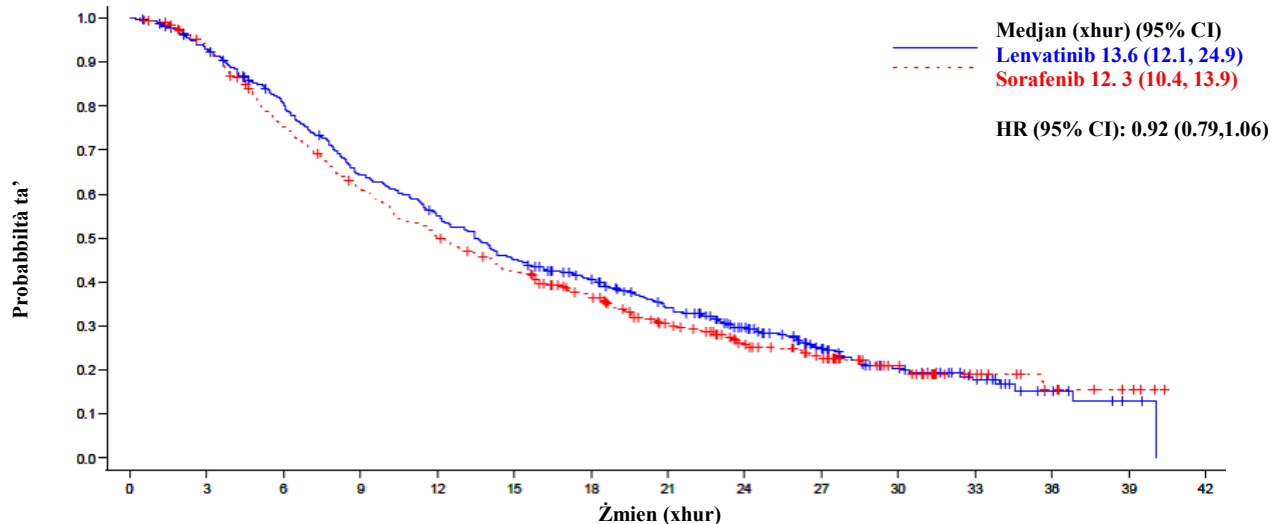
- Il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-marda kienu simili bejn il-gruppi ta' lenvatinib u sorafenib, u qed jintwerew hawn taħt għad-954 pazjent kollha li ntgħażlu b'mod każwali:
- Età medjana: 62 sena
- Irġiel: 84%
- Bojod: 29%, Asjatiċi: 69%, Suwed jew Afrikani Amerikani: 1.4%
- Piż tal-ġisem: <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%

- Ċirrozi sottostanti (minn evalwazzjoni indipendenti tal-immagni): 75%
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadju B: 20%; BCLC stadju C: 80%
- Kuri preċedenti: epatektomija (28%), radjoterapija (11%), terapiji lokoreġjonali inkluż il-kemoembolizzazzjoni transarterjali (52%), ablazzjoni bir-radjufrekwenza (21%) u injezzjoni tal-ethanol mill-ġilda (4%)

Il-punt aħhari 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 aħharin 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- <i>data</i> : 13 ta' Novembru 2016.				
a	Il-proporzjon ta' periklu huwa għal lenvatinib vs. sorafenib, ibbażat fuq mudell Cox li jinkludi l-grupp ta' kura bhala 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 ogġettiv 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-*data*: 13 ta' Novembru 2016.
2. Margini 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-regjun) HR iffavorixxa b'mod konsistenti lil lenvatinib fuq sorafenib, bl-eċċezzjoni tar-regjun 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.

Fiz-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 rċevewiex. 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 rċevewiex. L-OS medjan kien itwal b'madwar 2.5 xhur fil-fergħa tal-istudju dwar lenvatinib meta mqabbel mal-fergħa tal-istudju dwar sorafenib fiz-żewġ sottogruppi ta' individwi (b'terapija ta' kontra l-kanċer wara l-kura jew mingħajrha).

Karċinoma endometrijali

L-effikaċja ta' lenvatinib flimkien ma' pembrolizumab giet investigata fi Studju 309, studju multicentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ikkontrollat attivament f'pazjenti b'EC avanzata li ngħataw mill-inqas kors wiehed ta' trattament preċedenti b'kimoterapija li fiha l-platinu fi kwalunkwe ambjent, inklużi neoagġuvanti u agġuvanti. Il-parteciċipanti jistgħu jkunu rċevew sa 2 terapiji li fihom il-platinu b'kollox, sakemm waħda tkun inghatat fl-ambjent ta' trattament neoagġuvanti jew agġuvanti. L-istudju eskluda pazjenti b'sarkoma endometrijali (inklużi 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-radżazzjoni 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 għol-vina kull 3 ġimghat.
- l-għażla tal-investigatur li tikkonsisti fi doxorubicin 60 mg/m² kull 3 ġimghat, jew paclitaxel 80 mg/m² mogħti kull ġimgha, 3 ġimghat iva/ġimgha waħda le.

It-trattament b'lenvatinib u pembrolizumab kompli sal-progressjoni tal-marda definita minn RECIST v1.1 kif verifikata minn *Blinded Independent Central Review* (BICR), sakemm isseħħ tossicità 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 nġhataw 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 ġimghat.

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' tumor pMMR, u 16% bi status ta' tumor dMMR. Is-sottotipi istoloġiċi kienu karċinoma endometrijali (60%), serużi (26%), karċinoma taċ-ċelluli ċari (6%), imħallta (5%), u oħrajn (3%). Kull wiehed minn fost it-827 pazjent irċieva terapija sistemika fil-passat għal EC: 69% inġhataw waħda, 28% inġhataw tnejn, u 3% inġhataw tliet terapiji sistemiki fil-passat, jew aktar. Sebgha u tletin fil-mija tal-pazjenti biss irċeview terapija neoagġuvanti jew agġuvanti 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'hin 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.

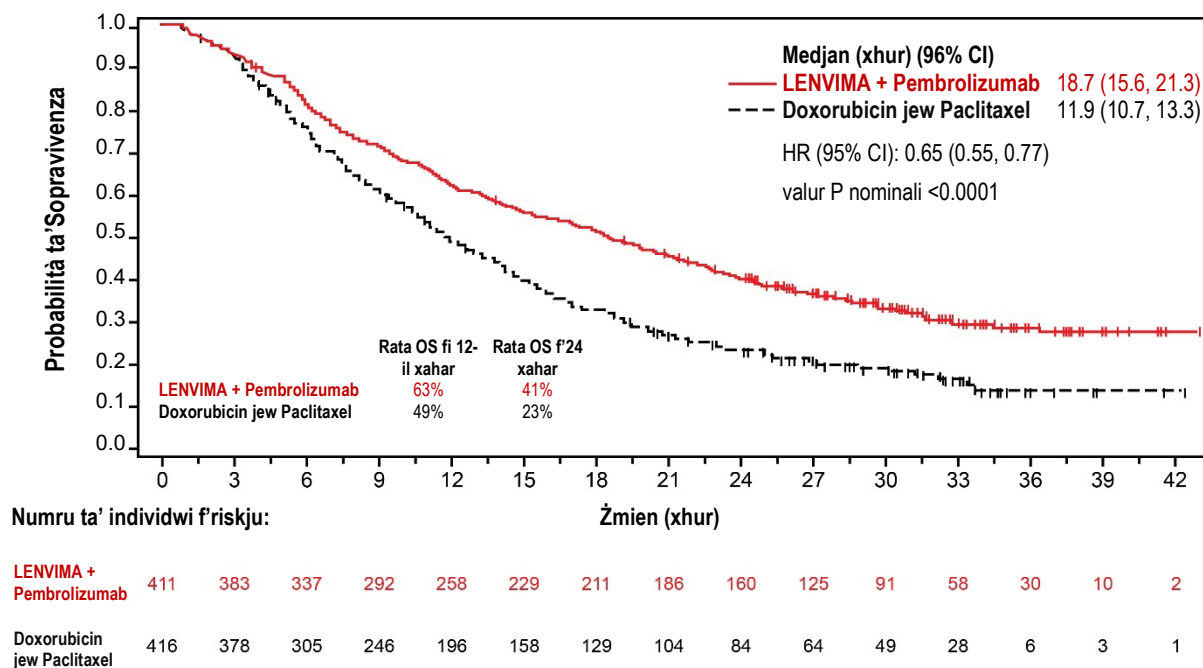
L-analiżi OS speċifikata minn qabel b'madwar 16-il xahar ta' segwitu addizzjonali mill-analiżi interim (żmien medjan ġenerali ta' segwitu ta' 14.7 xhur [medda: 0.3 sa 43.0 xhur]) twettqet mingħajr agġustament tal-multipliċità. Ir-riżultati tal-effikaċja fil-pazjenti kollha li qed jiġu studjati huma miġbura 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 aħhari	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 Ogġettiv^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+)

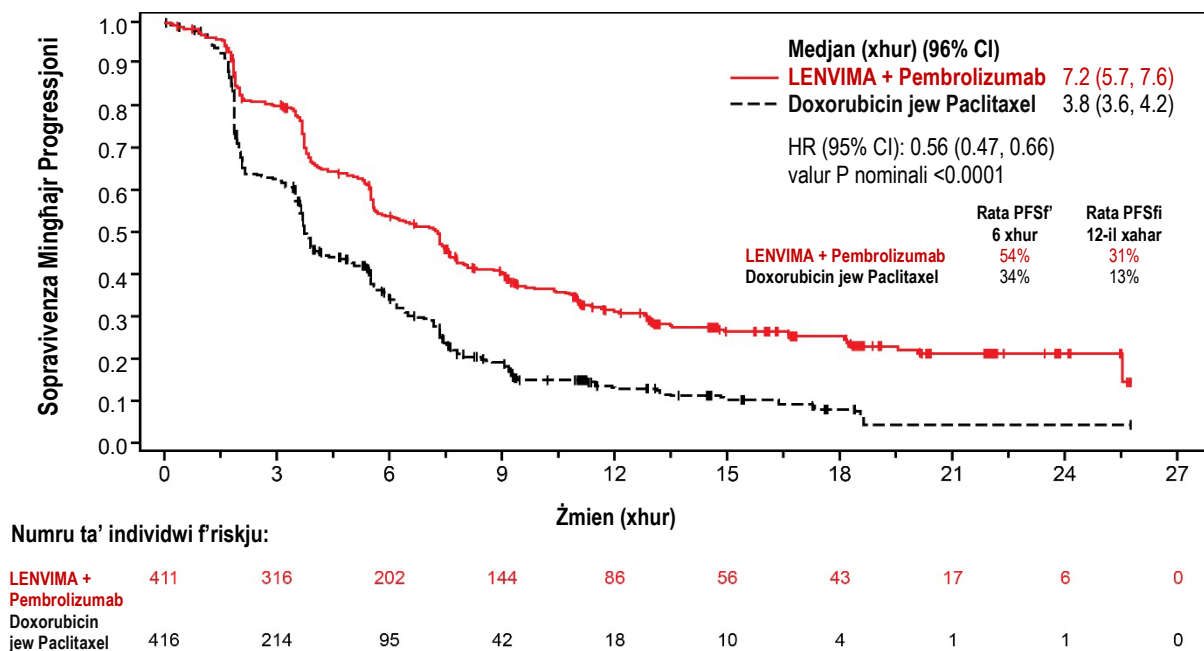
^a Ibbażat fuq il-mudell stratifikat ta' rigressjoni ta' Cox
^b Valur P ta' naħa waħda nominali bbażat fuq test log-rank stratifikat (analizi finali). FI-analizi interim speċifikata minn qabel ta' OS bi żmien medjan ta' segwitu ta' 11.4 xhur (medda: 0.3 sa 26.9 xhur), inkisbet superjorità statistika 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'analizi interim speċifikata minn qabel
^e Rispons: L-aqwa rispons ogġettiv bhala 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 ghas-Sopravivenza Globali fi Studju 309



Ibbażat fuq l-analiżi finali speċifikata bil-protokoll

Figura 4 Kurvi Kaplan-Meier ghas-Sopravivenza Minghajr Progressjoni fi Studju 309



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 rrapportat f' inċidenza oġġla f' pazjenti ttratti b' lenvatinib milli f' pazjenti ttratti bi placebo (ara sezzjonijiet 4.4 u sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b' lenvatinib f' wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-ttrattament tal-karċinoma

epatoċċellolari (HCC) u tal-karċinoma endometrijali (EC) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Studji pedjatriċi

L-effikaċja ta' lenvatinib giet ivvalutata iżda ma gietx determinata f'erba' studji open-label.

Studju 207 kien studju ta' Fażi 1/2, open-label, multiċentriku, għas-sejba tad-doża u li jistima l-attività ta' lenvatinib bħala aġent waħdu u flimkien ma' ifosfamide u etoposide f'pazjenti pedjatriċi (b'età ta' sentejn sa < 18-il sena; 2 sa ≤ 25 sena għal osteosarkoma), b'tumuri solidi rikaduti jew refrattarji. Total ta' 97 pazjent irreġistraw. Fil-koort għas-sejba tad-doża ta' lenvatinib bħala aġent waħdu, 23 pazjent irreġistraw u rċiew lenvatinib mill-ħalq, darba kuljum, fi 3 livelli tad-doża (11, 14, jew 17 mg/m²). Fil-koort għas-sejba tad-doża ta' lenvatinib flimkien ma' ifosfamide u etoposide, total ta' 22 pazjent irreġistraw u rċiew lenvatinib f'2 livelli tad-doża (11 jew 14 mg/m²). Id-doża rakkomandata (RD, *recommended dose*) ta' lenvatinib bħala aġent waħdu, u flimkien ma' ifosfamide u etoposide kienet determinata li hija 14 mg/m² mill-ħalq, darba kuljum.

Fil-koort ta' espansjoni ta' lenvatinib bħala aġent waħdu ta' DTC rikaduta jew refrattarja, il-kejl primarju tal-eżitu tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR; rispons komplet [CR] + rispons parzjali [PR]). Pazjent wieħed irreġistra, u dan il-pazjent kiseb PR. Fil-koorti ta' espansjoni kemm ta' lenvatinib bħala aġent waħdu, kif ukoll flimkien ma' ifosfamide u etoposide ta' osteosarkoma rikaduta jew refrattarja, il-kejl primarju tal-eżitu tal-effikaċja kien ir-rata ta' sopravivenza mingħajr progressjoni wara 4 xhur (PFS-4, *progression-free survival rate at 4 months*); il-PFS-4 skont l-istima binomjali bl-inkluzjoni ta' kull wieħed mill-31 pazjent ittrattati b'lenvatinib bħala aġent waħdu kienet 29% (CI ta' 95%: 14.2, 48.0); il-PFS-4 skont l-istima binomjali fl-20 pazjent kollha ttrattati fil-koort ta' espansjoni ta' lenvatinib flimkien ma' ifosfamide u etoposide kienet 50% (CI ta' 95%: 27.2, 72.8).

Studju 216 kien studju ta' Fażi 1/2 multiċentriku, open-label u ta' grupp wieħed biex jiġu ddeterminati s-sigurtà, it-tollerabilità, u l-attività kontra t-tumur ta' lenvatinib mogħti flimkien ma' everolimus f'pazjenti pedjatriċi (u adulti żgħażaġh li għandhom ≤ 21 sena) b'tumuri malinni solidi rikaduti jew refrattarji, inkluzi tumuri tas-CNS. Total ta' 64 pazjent ġew irreġistrati u ttrattati. Fil-Fażi 1 (is-sejba tad-doża ta' kombinazzjoni), 23 pazjent ġew irreġistrati u ttrattati: 5 fil-Livell ta' Doża -1 (lenvatinib 8 mg/m² u everolimus 3 mg/m²) u 18 fil-Livell ta' Doża 1 (lenvatinib 11 mg/m² u everolimus 3 mg/m²). Id-doża rakkomandata (RD, *recommended dose*) tal-kombinazzjoni kienet lenvatinib 11 mg/m² u everolimus 3 mg/m², meħuda darba kuljum. Fil-Fażi 2 (espansjoni tal-kombinazzjoni), 41 pazjent ġew irreġistrati u ttrattati bl-RD fil-koorti li ġejjin: Sarkoma ta' Ewing (EWS, n = 10), Rabdomijiosarkoma (RMS, n = 20), u Glijoma ta' grad għoli (HGG, n = 11). Il-kejl primarju tar-riżultat tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) f'Ġimġha 16 f'pazjenti evalwabbli abbażi tal-evalwazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1 jew RANO (għal pazjenti b'HGG). Ma kien hemm l-ebda rispons oġġettiv osservat fil-koorti ta' EWS u HGG; ġew osservati 2 reazzjonijiet parzjali (PRs, *partial reactions*) fil-koorti ta' RMS għal ORR f'Ġimġha 16 ta' 10% (95% CI: 1.2, 31.7).

L-istudju OLIE (Studju 230) kien prova ta' Fażi 2, open-label, multiċentrika, ikkontrollata u li fiha l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti (b'età ta' sentejn sa ≤ 25 sena) b'osteosarkoma rikaduta jew refrattarja. Total ta' 81 pazjent intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon 1:1 (78 ittrattati; 39 f'kull fergħa) biex jirċievu lenvatinib 14 mg/m² flimkien ma' ifosfamide 3000 mg/m² u etoposide 100 mg/m² (Fergħa A) jew ifosfamide 3000 mg/m² u etoposide 100 mg/m² (Fergħa B). Ifosfamide u etoposide ngħataw ġol-vini f'Jiem 1 sa 3 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal massimu ta' 5 ċikli. It-trattament b'lenvatinib thalla sa progressjoni fil-marda ddefinita minn RECIST v1.1 kif ivverifikata minn Rieżami Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR, *Blinded Independent Central Review*) jew sakemm kien hemm tossiċità inaċċettabbli. Il-kejl primarju tal-eżitu tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) skont RECIST 1.1 b'BICR. Il-prova ma wrietx differenza statistikament sinifikanti fil-PFS medjana: 6.5 xhur (CI ta' 95%: 5.7, 8.2) għal lenvatinib flimkien ma' ifosfamide u etoposide kontra 5.5 xhur (CI ta' 95%: 2.9, 6.5) għal ifosfamide u etoposide (HR=0.54 [CI ta' 95%: 0.27, 1.08]).

Studju 231 huwa studju ta' Fażi 2 fuq diversi mard differenti (*basket study*), multiċentriku u open-label biex jevalwa l-attività kontra t-tumur u s-sigurtà ta' lenvatinib fi tfal, adolexxenti, u adulti żgħażaġh li għandhom bejn $2 \leq 21$ sena b'tumuri malinni solidi rikaduti jew refrattarji, inklużi EWS, RMS, u HGG. Total ta' 127 pazjent ġew irreġistrati u ttrattati bl-RD ta' lenvatinib (14 mg/m^2) fil-koorti li ġejjin: EWS ($n = 9$), RMS ($n = 17$), HGG ($n = 8$), u tumuri solidi oħra ($n = 9$ kull wieħed għal glijoma tal-linja tan-nofs diffuża, medulloblastoma, u ependimoma; it-tumuri solidi l-oħra kollha $n = 66$). Il-kejl primarju tar-riżultat tal-effikaċja kien l-ORR f'Ġimgħa 16 f'pazjenti evalwabbli abbażi tal-evalwazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1 jew RANO (għal pazjenti b'HGG). Ma kien hemm l-ebda rispons oġġettiv osservat f'pazjenti b'HGG, glijoma tal-linja tan-nofs diffuża, medulloblastoma, jew ependimoma. Żewġ PRs ġew osservati kemm fil-koorti ta' EWS kif ukoll ta' RMS għal ORR f'Ġimgħa 16 ta' 22.2% (95% CI: 2.8, 60.0) u 11.8% (95% CI: 1.5, 36.4), rispettivament. Ħames PRs (f'pazjenti b'sarkoma sinovjali [$n = 2$], emangiōendoteljoma kaposiform [$n = 1$], nefroblastoma tat-tumur ta' Wilms [$n = 1$], u karċinoma taċ-ċelluli ċari [$n = 1$]) ġew osservati fost it-tumuri solidi l-oħra kollha għal ORR f'Ġimgħa 16 ta' 7.7% (95% CI: 2.5, 17.0).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Lenvatinib jiġi assorbit malajr wara l-ġhoti orali, bit- t_{\max} li tipikament tiġi osservata minn siegħa sa 4 sigħat wara l-ġhoti tad-doża. L-ikel ma jaffettwax il-grad tal-assorbiment, iżda jnaqqas ir-rata ta' assorbiment. Meta jingħata mal-ikel lil individwi b'saħħithom, l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jittardjaw b'saġhtejn. Il-bijodisponibilità assoluta ma gietx stabbilita fil-bnedmin; madankollu, *data* 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 $\mu\text{g/mL}$, mesilate). Dan it-twaħħil kien l-aktar mal-albumina, bi twaħħil minuri ma' $\alpha 1$ -acid glycoprotein u γ -globulin.

In vitro, il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' lenvatinib fid-demem u fil-plażma varja minn 0.589 sa 0.608 (0.1 - 10 $\mu\text{g/mL}$, 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 (V_z/F) tal-ewwel doża varja minn 50.5 L sa 92 L u kien ġeneralment konsistenti fil-gruppi kollha tad-doża minn 3.2 mg sa 32 mg. Il-volum apparenti medjan analogu tad-distribuzzjoni fl-istat fiss (V_z/F_{SS}) kien ukoll ġeneralment konsistenti u varja minn 43.2 L sa 121 L.

Bijotrasformazzjoni

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

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

F'kampjuni tal-plażma miġbura sa 24 siegħa wara l-ghoti, 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-dem, rispettivament.

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

Studji dwar it-trasportaturi in vitro

Għat-trasportaturi li ġejjin, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2, u BSEP, inibizzjoni klinikament rilevanti giet eskluża abbażi l-cut-off ta' $IC_{50} > 50 \times C_{max, unbound}$.

Lenvatinib wera attivitajiet inibitorji minimi jew l-ebda attivitajiet inibitorji lejn attivitajiet tat-trasport medjati minn P-gp u medjati minn proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (breast cancer resistance protein, BCRP). Bl-istess mod, ma giet 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 dgħajfef. F'cytosol tal-fwied uman, lenvatinib ma inibixxi l-attività ta' oxidase aldeide.

Eliminazzjoni

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

Wara l-ghoti ta' lenvatinib radjutikkettat lil 6 pazjenti b'tumuri solidi, madwar żewġ terzi u kwart tar-radjutikketta ġew eliminati fl-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 dozi waħidhom u multipli ta' lenvatinib darba kuljum, l-esponiment għal lenvatinib (C_{max} u AUC) żdied fi proporzjon dirett għad-doża mogħtija fuq il-medda ta' 3.2 sa 32 mg darba kuljum.

Lenvatinib juri akkumulazzjoni minima fl-istat fiss. Fuq din il-medda, l-indiċi ta' akkumulazzjoni medjan (Rac) varja minn 0.96 (20 mg) sa 1.54 (6.4 mg). L-RAC f'individwi b'HCC b'indeboliment tal-fwied hafif 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 giet evalwata f'6 individwi, li kull wiehed minnhom kellu indeboliment hafif u moderat tal-fwied (Child-Pugh A u Child-Pugh B, rispettivament). Doża ta' 5 mg giet 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 *data* dwar AUC_{0-inf} , kien ta' 119%, 107%, u 180% tan-normal għal individwi b'indeboliment hafif, 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-koncentrazzjoni. Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ.

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

Il-half-life medjana kienet komparabbli f'individwi b'indeboliment hafif, moderat, u sever tal-fwied, kif ukoll f'dawk b'funzjoni normali tal-fwied, u varjat minn 26 siegħa sa 31 siegħa. Il-perċentwali tad-doża ta' lenvatinib li tneħħiet fl-awrina kienet baxxa fil-koorti kollha (<2.16% fil-koorti kollha tal-kura).

Indeboliment tal-kliewi

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

L-esponiment għal lenvatinib, ibbażat fuq *data* dwar AUC_{0-inf} kien ta' 101%, 90%, u 122% tan-normal għal individwi b'indeboliment hafif, 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-koncentrazzjoni. 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

Abbażi ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn sentejn u 12-il sena, li kienet tinkludi *data* minn 3 pazjenti pedjatriċi b'età ta' sentejn sa < 3 snin, 28 pazjent pedjatriku b'età ta' ≥ 3 sa < 6 snin u 89 pazjent pedjatriku b'età ta' 6 sa ≤ 12 -il sena fil-programm pedjatriku ta' lenvatinib, it-tneħħija oral ta' lenvatinib (CL/F) kienet affettwata mill-piż tal-ġisem iżda mhux mill-età. Il-livelli ta' esponiment imbassra tal-erja taħt il-kurva fi stat fiss (AUC_{ss} , *area under the curve at steady-state*) f'pazjenti pedjatriċi li rċivew 14 mg/m² kienu kumparabbli ma' dawk f'pazjenti adulti li rċivew doża fissa ta' 24 mg. F'dawn l-istudji, ma kien hemm l-ebda differenza apparenti fil-farmakokinetika tas-sustanza attiva lenvatinib fost it-tfal (2 – 12-il sena), l-adolexxenti, u l-adulti żgħażaġħ bit-tipi ta' tumuri studjati, iżda d-*data* fit-tfal hija relattivament limitata biex jinsiltu konkluzjonijiet definiti (ara sezzjoni 4.2).

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

Fl-istudji dwar it-tossicità ta' dozi ripetuti (sa 39 ġimgħa), lenvatinib ikkawża tibdil tossikoloġiku f'diversi organi u tessuti, relatat mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' lenvatinib, li jinkludu glomerulopatija, ipoċellularità testikulari, atresija follikulari tal-ovarji, tibdil gastrointestinali, tibdil fl-għadam, bidliet fl-adrenali (firien u klieb), u leżjonijiet arterjali (nekrozi fibrinojde arterjali, diġenerazzjoni medjali, jew emorragija) fil-firien, klieb u xadini cynomolgus. Livelli għoljin ta' transaminase assoċjati ma' sinjali ta' epatotossicità, ġew osservati wkoll fil-firien, klieb u xadini. Ir-

riversibbiltà tat-tibdil tossikoloġiku giet osservata fit-tmiem tal-perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat fl-ispeċi kollha tal-annimali investigati.

Ġenotossicità

Lenvatinib ma kienx ġenotossiku.

Ma sarux studji b'lenvatinib dwar il-karċinogeneċità.

Tossicità riproduttiva u tal-iżvilupp

Ma saru l-ebda studji speċifiċi b'lenvatinib fl-annimali biex jevalwaw l-effett fuq il-fertilità. Madankollu, għe osservat tibdil testikulari (ipoċellularità tal-epitelju seminiferu) u tibdil fl-ovarji (atreżija follikulari) fi studji dwar it-tossicità b'dożi ripetuti f'annimali f'esponimenti ta' 11 sa 15-il darba (firien) jew 0.6 sa 7 darbiet (xadni) 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-organogenezi, irriżulta f'embrijoletalità u teratoġenicità fil-firien (anomaliji esterni u skeletriċi tal-fetu) f'livelli ta' esponiment taħt l-esponiment kliniku (ibbażat fuq l-AUC) fid-doża massima ttollerata fil-bniedem, u fil-fniek (anomaliji esterni, vixxerali jew skeletriċi tal-fetu) ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem; mg/m² fid-doża massima ttollerata fil-bniedem. Dawn ir-riżultati jindikaw li lenvatinib għandu potenzjal teratoġeniku, li x'aktarx hu relatat mal-attività farmakoloġika ta' lenvatinib bħala aġent antiangjoġeniku.

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

Studji dwar it-tossicità f'annimali ġuvenili

Il-mortalità kienet it-tossicità li tillimita d-doża f'firien ġuvenili li fihom, id-dożagġ inbeda f'jum wara t-twelid (PND - postnatal day) 7 jew PND21, u għet osservata f'esponimenti li kienu rispettivament 125 jew 12-il darba aktar baxxi meta mqabbla mal-esponiment li fih il-mortalità għet osservata f'firien adulti, li jissuġġerixxi sensitività dejjem tiżdied għat-tossicità 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-tossicità ta' lenvatinib kienet aktar prominenti f'firien iżgħar (dożagġ mibdi f'PND7) meta mqabbla ma' dawk bid-dożagġ 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], kliwi, adrenali, u duwodenu) ġew osservati wkoll fil-firien ġuvenili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

Calcium carbonate

Mannitol

Microcrystalline cellulose

Hydroxypropylcellulose

Low-substituted hydroxypropylcellulose

Talc

Qoxra tal-kapsula

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

Red iron oxide (E172)

Linka tal-istampar

Shellac

Black iron oxide (E172)

Potassium hydroxide

Propylene glycol

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura 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 iebes.

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

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

Persuni li jieħdu ħsieb il-pazjent m'għandhomx jifflu 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-wieċ ta' barra) tinħall, imbagħad ħawwad jew heżżeż it-tahlita għal 3 minuti sakemm il-kapsuli jkunu nħallu għalkollox.
 - Jekk qed tuża siringa orali, poġġi l-għatu fuq is-siringa, neħhi l-plaġer u uża siringa oħra jew tagħmir ikkalibrat għat-taqtir biex iżżid il-likwidu mal-ewwel siringa, imbagħad erga' poġġi l-plaġer f' postha qabel ma thawwad.
- 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, žid 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 tittiehed il-medikazzjoni kollha.

Nota: Il-kompatibiltà giet 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 Franciż 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-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 GHAT-TQEGHID 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>.

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ 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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa
60 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

Prodotti mediċinali li jinghata 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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eisai

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa
60 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

Prodotti mediċinali li jinghata 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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eisai

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet 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, kellew lit-tabib, lill-ispizjar 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 jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu LENVIMA
3. Kif għandek tieħu LENVIMA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen LENVIMA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu LENVIMA u għalxiex jintuza

X'inhu LENVIMA

LENVIMA hu mediċina li fiha s-sustanza attiva lenvatinib. Tintuza waħidha għall-kura ta' kanċer progressiv jew avanzat 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 epatoċellulari*) fl-adulti li ma għewx ttratti fil-passat b'mediċina ta' kontra l-kanċer oħra li timxi fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem. L-individwi jiehdu LENVIMA meta l-kanċer tal-fwied tagħhom jinfirx u ma jkun jista' jitneħħa permezz ta' operazzjoni.

LENVIMA jista' jintuza wkoll flimkien ma' mediċina oħra kontra l-kanċer imsejha pembrolizumab għat-trattament ta' kanċer avanzat tal-kisja tal-utru (*karċinoma endometrijali*) f'adulti li l-kanċer tagħhom infirx wara li jkunu ngħataw trattament preċedenti b'mediċina oħra kontra l-kanċer li timxi fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem u ma jkunx jista' jitneħħa permezz ta' operazzjoni jew bi trattament tar-radjuazzjoni.

Kif jahdem LENVIMA

LENVIMA jimblokka l-azzjoni ta' grupp ta' proteini li jissejhu receptor tyrosine kinases (RTKs), li huma involuti fl-iżvilupp ta' vini godda li jissupplixxu ossiġnu u nutrijenti 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-demem li l-kanċer ikun jeħtieġ.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu LENVIMA

Tihux LENVIMA jekk:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu LENVIMA jekk:

- għandek pressjoni tad-demmm għolja
- inti mara li tista' toħroġ tqila (ara s-sezzjoni hawn taħt fuq Kontraċezzjoni, tqala u treddigh).
- għandek storja medika ta' mard tal-qalb jew puplesija
- għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi
- dan l-aħħar kellek operazzjoni jew radjoterapija
- għandek bżonn proċedura kirurġika. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jwaqqaf LENVIMA jekk se jkollok proċedura kirurġika magġuri peress li LENVIMA jista' jaffettwa l-fejqan tal-feriti. LENVIMA jista' jerga' 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 uġiġħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefha jew ulċeri fil-ħalq, tnefnin jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew sinna tiċċaqlaq. Tista' tingħata parir li ssirlek eżaminazzjoni dentali qabel ma tibda LENVIMA għax għet irrappurtata ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrozi) 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 medicini fil-passat użati għat-trattament ta' osteoporozzi (medicini li jimpedixxu r-risorbiment) jew medicini kontra l-kanċer li jimmodifikaw il-formazzjoni tal-vini/arterji tad-demmm (magħrufa bħala inibituri tal-aņġjoġenesi), għax ir-riskju ta' ħsara fl-għadam fix-xedaq jista' jiżdied.

Qabel ma tiehu LENVIMA, it-tabib tiegħek jista' jwettaq xi testijiet, pereżempju biex jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm u l-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi tiegħek biex jara jekk għandekx livell tal-melħ baxx u livelli għoljin ta' ormon li jstimula t-tirojde fid-demmm 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'medicini oħrajn, li tiehu doża aktar baxxa ta' LENVIMA, jew li toqgħod aktar attent minhabba žieda fir-riskju ta' effetti sekondarji.

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

Tfal u adolexxenti

LENVIMA bħalissa mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti li jkollhom inqas minn 18-il sena.

Medicini oħra u LENVIMA

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

Kontraċezzjoni, tqala u treddigh

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

- Jekk tista' tinqabad tqila, uża kontraċezzjoni effettiva hafna waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, u għal mill-inqas xahar wara li tispicċa l-kura. Minhabba 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 condoms jekk tagħmel attività sesswali matul il-kura b'LENVIMA.
- Tihux LENVIMA jekk inti qed tippjana li tinqabad tqila waqt il-kura tiegħek. Dan hu għaliex il-medicina tista' tagħmel ħsara serja lit-tarbija tiegħek.
- Jekk toħroġ tqila waqt li qed tiġi tratta b'LENVIMA, għid lit-tabib tiegħek immedjatement. It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk il-kura għandhiex titkompla.
- Treddax jekk qed tkun tiehu LENVIMA. Dan hu għaliex il-medicina jgħaddi ġol-halib tas-sider u jista' tagħmel ħsara serja lit-tarbija mredda' tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tiehu LENVIMA

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

Kemm għandek tiehu

Kancer 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.

Kancer 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.

Kancer 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 tiehu din il-medicina

- Tista' tiehu l-kapsuli mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Tiftaħx il-kapsuli halli tevita l-esponiment għall-kontenut tal-kapsula.
- Ibla' l-kapsuli shaħ mal-ilma. Jekk ma tistax tibra' l-kapsuli shaħ, tista' tiġi ppreparata tahlita likwida bl-ilma, il-meraq tat-tuffieħ, jew il-halib. It-tahlita likwida tista' tingħata mill-halq jew permezz ta' tubu tal-ikel. Jekk tingħata permezz ta' tubu tal-ikel, it-tahlita likwida għandha tiġi ppreparata bl-ilma. Jekk ma tintużax malli tiġi ppreparata, it-tahlita likwida għandha tinzamm f'kontenitur mġotti u trid tinzamm fil-frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa. Heżżeż it-tahlita likwida għal 30 sekonda wara li tneħhiha mill-frigġ. Jekk it-tahlita likwida ma tintużax fi żmien 24 siegħa mill-preparazzjoni, għandha tintrema. Preparazzjoni u għoti tat-tahlita 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) tinhall, imbagħad hawwad jew heżżeż it-tahlita għal 3 minuti sakemm il-kapsuli jkunu nhallu għalkollox.
 - Jekk qed tuża siringa orali, poġġi l-għatu fuq is-siringa, neħhi l-planger u uża siringa oħra jew tagħmir ikkalibrat għat-taqtir biex iżżid il-likwidu mal-ewwel siringa, imbagħad erga' poġġi l-planger f'postha qabel ma thawwad.
- Ixrob it-tahlita 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, hawwad jew heżżeż it-tahlita likwida u hudha. Irrepeti dan il-pass mill-inqas darbtejn u sakemm ma jkunx hemm sinjal viżibbli tat-tahlita biex tiżgura li tittiehed il-medikazzjoni kollha.
- Hù l-kapsuli bejn wiehed u ieħor fl-istess hin kuljum.

Għal kemm żmien għandek tiehu LENVIMA

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

Jekk tiehu LENVIMA aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt aktar LENVIMA milli suppost, kellem lil tabib jew spizjar immedjatament. Hù l-pakkett tal-medicina miegħek.

Jekk tinsa tiehu LENVIMA

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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

- thoss tmewwit jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, uġiġh ta' ras qawwi, aċċessjoni, konfużjoni, diffikultà biex titkellem, tibdil fil-vista jew thossok stordut - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' puplesija, ħruġ ta' demm fil-moħħ, jew l-effett fuq il-moħħ ta' zieda qawwija fil-pressjoni tad-demm.
- uġiġh jew pressjoni fis-sider, uġiġh f'dirgħajk, fid-dahar, fl-għonq jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, rata mgħagġla jew irregolari ta' taħbit tal-qalb, sogħla, kulur kahlani fix-xufftejn jew fis-swaba', thossok għajjen ħafna – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema tal-qalb, embolu tad-demm fil-pulmun tiegħek jew tnixxija ta' arja mill-pulmun tiegħek għal go sidrek li twaqqaf il-pulmun tiegħek milli jintefaħ.
- uġiġh qawwi f'żaqkek (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 go passagġ qisu tubu).
- ippurgar iswed, qisu qatran, jew bid-demm, jew tisgħol id-demm - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħruġ ta' demm go ġismek.

- gilda safra jew suffejra tal-abjad tal-ghajnejn (suffejra) jew ngħas, konfużjoni, koncentrazzjoni batuta – dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ problemi tal-kliewi.
- dijarea, thossok imdardar u tirremetti (dardir u rimettar) - dawn huma effetti sekondarji komuni hafna li jistgħu jsiru serji jekk ikunu l-kawża li inti ssir deidratat (ikollok nuqqas ta’ fluwidu go gismek). Dan jista’ jwassal għal insuffiċjenza tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista’ jagħtik medicina biex tnaqqas dawn l-effetti sekondarji.
- uġiġħ fil-halq, snien u/jew xedaq, nefha jew ulċeri fil-halq, tmemnim jew sensazzjoni ta’ toqol fix-xedaq, jew sinna tiċċaqlaq - dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara fl-ghadam fix-xedaq (osteonekrozi).

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

L-effetti sekondarji li għejjin jistgħu jseħħu b’din il-medicina meta tinghata waħedha:

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

- pressjoni tad-demem għolja jew baxxa
- telf ta’ aptit jew telf ta’ piż
- thossok imdardar (dardir) jew tirremetti (rimettar), stitikezza, dijarea, uġiġħ ta’ zaqq, indigestjoni
- thossok għajjen jew dgħajjed hafna
- ikollok leħnek maħnuq
- nefha tar-riglejn
- raxx
- ħalq xott, bl-uġiġħ, jew infjammat, thoss toġhma stramba f’ħalqek
- uġiġħ fil-gogi jew fil-muskoli
- thossok stordut
- telf ta’ xagħar
- ħruġ ta’ demm (l-aktar komunement li tinfarag, iżda wkoll tipi oħrajn ta’ ħruġ ta’ demm bħal demm fl-awrina, tbengil, 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 wġiġħ meta tagħmel l-awrina)
- uġiġħ ta’ ras
- uġiġħ fid-dahar
- ħmura, uġiġħ u nefha tal-gilda fuq l-idejn u s-saqajn (eritrodisestesija tal-keff tal-id u l-qieġħ tas-sieq)
- tirojde li taħdem bil-mod (għeja, żieda fil-piż, stitikezza, thoss il-bard, gilda xotta)
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demem għal-livelli tal-potassium (baxxi) u l-livelli tal-calcium (baxxi)
- tnaqqis fin-numru ta’ ċelluli bojod tad-demem
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-fwied
- livelli baxxi ta’ plejtlits fid-demem li jistgħu jwasslu għal tbengil u diffikultà fil-fejqaq tal-feriti
- tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demem tal-magnesium fid-demem (baxx), kolesterol (għoli) u ormon li jstimula t-tirojde (għoli)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-kliewi u insuffiċjenza tal-kliewi
- żieda fil-lipase u f’amylase (enzimi involuti fid-digestjoni)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- telf ta’ fluwidu mill-ġisem (deidratazzjoni)
- palpitazzjonijiet tal-qalb
- gilda xotta, thaxxin u ħakk tal-gilda
- thossok minfuħ jew ikollok gass żejjed
- problemi tal-qalb jew emboli tad-demem fil-pulmun (diffikultà biex tieħu nifs, uġiġħ 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)
- toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew fl-imsaren

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

- infezzjoni bl-uġiġħ jew irritazzjoni qrib l-anus
- puplesija żgħira
- ħsara fil-fwied
- uġiġħ sever fil-parti tax-xellug ta' fuq 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-ghadam fix-xedaq (osteonekrozi)
- 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 isehħu 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 godda jew mhux tas-soltu, bħal sogħla meta tibra'.
- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).

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

Komuni hafna (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 wġiġħ meta tagħmel l-awrina)
- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demmm li jistgħu jwasslu għal tbenġil u diffikultà fil-fejqan tal-feriti
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- tirojde li taħdem bil-mod (għeja, żieda fil-piż, stitikezza, tħoss il-bard, ġilda xotta) u tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm tal-ormon li jstimula 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-demmm għal-livelli tal-calcium (baxxi)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm għal-livelli tal-potassium (baxxi)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm għal-livelli tal-kolesterol (għoli)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm għal-livelli tal-magnesium (baxxi)
- telf ta' aptit jew telf ta' piż
- tħossok stordut
- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fid-dahar
- ħalq xott, bl-uġiġħ, jew infjamm, tħoss toġhma stramba f'ħalqek
- ħruġ ta' demmm (l-aktar komunement li tinfarag, iżda wkoll tipi oħrajn ta' ħruġ ta' demmm bħal demmm fl-awrina, tbenġil, ħruġ ta' demmm mill-ħanek jew mill-ġnub tal-imsaren)
- pressjoni tad-demmm għolja

- ikollok lehnok maħnuq
- thossok imdardar jew ma tiflaħx (tirremetti), stitikezza, dijarea, uġiġħ ta' żaqq
- żieda f' amylase (enzima involuta fid-diġestjoni)
- żieda fil-lipase (enzima involuta fid-diġestjoni)
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-fwied
- bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-kliewi
- ħmura, uġiġħ u nefħa tal-ġilda fuq l-idejn u s-saqajn (eritrodisestesija tal-keff tal-id u l-qieġħ tas-sieq)
- raxx
- uġiġħ fil-ġogi jew fil-muskoli
- thossok għajjen jew dgħajjed 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-demem baxxa
- emboli tad-demem fil-pulmun (diffikultà biex tieħu nifs, uġiġħ fis-sider)
- infjammazzjoni fil-frixa
- thossok minfuħ jew ikollok gass żejdedindiġestjoni
- infjammazzjoni fil-marrara
- telf ta' xagħar
- insuffiċjenza tal-kliewi
- ma thossokx tajjed
- infjammazzjoni tal-kolon (kolite)
- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali
- toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew fl-imsaren

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

- uġiġħ ta' ras, thossok konfuż, aċċessjoni, u tibdil fil-vista
- sinjali ta' puplesija, li jinkludu li thoss tmewwit jew dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem, uġiġħ ta' ras qawwi, aċċessjoni, konfużjoni, diffikultà biex titkellem, tibdil fil-vista jew thossok stordut
- puplesija żgħira
- sinjali ta' problema tal-qalb, li jinkludu wġiġħ jew pressjoni fis-sider, uġiġħ f' dirgħajk, fid-dahar, fl-għonq jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, rata mgħaġġla jew irregolari ta' taħbit tal-qalb, soġħla, kulur kaħlani fix-xufftejn jew fis-swaba', thossok għajjen ħafna
- diffikultà biex tieħu nifs u wġiġħ fis-sider, ikkawżati minn tnixxija ta' arja mill-pulmun tiegħek għal ġo sidrek li twaqqaf il-pulmun tiegħek milli jintefah
- infezzjoni bl-uġiġħ 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, koncentrazzjoni batuta
- ġilda xotta, thaxxin u ħakk tal-ġilda
- problemi tal-fejqan tal-feriti

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen 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.
- Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħzen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità'.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar 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'"C" 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'"C" fuq l-għatu, u "LENV 10 mg" fuq il-korp.
- Il-kapsuli jigu 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-Tqeghid 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-Tqeghid fis-Suq:

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

Lietuva
Ewopharma AG atstovybė
Tel: +370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

Eisai GesmbH organizační 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)

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino LTD
Tel:+356 21343270
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 Farmacéutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

Sverige

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība

Tel: +371 67450497

United Kingdom (Northern Ireland)

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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