

## הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לרופא

תאריך: 7.12.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר רישום:

LENVIMA 4 MG - 155 36 34514 00

LENVIMA 10 MG - 155 37 34530 00

שם בעל הרישום: NEOPHARM SCIENTIFIC LTD

**סופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !**

פרק בעלון	עלון נוכחי	עלון חדש
<p><b>4. CLINICAL PARTICULARS</b></p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b> <i>Dose adjustment</i></p>	<p>Management of adverse reactions may require dose interruption, adjustment, or discontinuation of lenvatinib (see section 4.4). Mild to moderate adverse reactions (e.g., Grade 1 or 2) generally do not warrant interruption of lenvatinib, unless intolerable to the patient despite optimal management. Severe (e.g., Grade 3) or intolerable adverse reactions require interruption of lenvatinib until resolution or improvement of the reaction, after which treatment should be resumed at a reduced dose as suggested in Table 1. Treatment should be discontinued in case of life-threatening reactions (e.g., Grade 4) with the exception of laboratory abnormality judged to be non-life-threatening, in which case they should be managed as severe reaction (e.g., Grade 3).</p> <p>Grades are based on the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).</p> <p>[...]</p>	<p>Management of adverse reactions may require dose interruption, adjustment, or discontinuation of lenvatinib or the combination therapy (see section 4.4). Mild to moderate adverse reactions (e.g., Grade 1 or 2) generally do not warrant interruption of lenvatinib or the combination therapy, unless intolerable to the patient despite optimal management. Severe (e.g., Grade 3) or intolerable adverse reactions require interruption of lenvatinib or the combination of medicines until improvement of the reaction to Grade 0-1 or baseline.</p> <p><b>For lenvatinib related toxicities (see Table 1),</b> upon resolution/improvement of an adverse reaction to Grade 0-1 or baseline, treatment should be resumed at a reduced dose of lenvatinib as suggested in Table 2 and Table 3.</p> <p><b>For toxicities thought to be related to everolimus, treatment should be interrupted, reduced to alternate day dosing, or discontinued (see the everolimus prescribing information for advice on specific adverse reactions).</b></p> <p><b>For toxicities thought to be related to both lenvatinib and everolimus, lenvatinib should be reduced (see Table 3) prior to reducing everolimus.</b></p> <p>Treatment should be discontinued in case of life-threatening reactions (e.g., Grade 4) with the exception of laboratory abnormality judged to be non-life-threatening, in which case they should be managed as severe reaction (e.g., Grade 3).</p> <p>Grades are based on the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).</p>

**Table 1 Adverse reactions requiring dose modification of lenvatinib**

Adverse reaction	Severity	Action	Dose reduce and resume lenvatinib
Hypertension	Grade 3 (despite optimal antihypertensive therapy)	Interrupt	Resolves to Grade 0, 1 or 2. See detailed guidance in Table 4 in section 4.4.
	Grade 4	Discontinue	Do not resume
Proteinuria	≥ 2 gm / 24 hours	Interrupt	Resolves to less than 2 gm / 24 hours.
Nephrotic syndrome	-----	Discontinue	Do not resume
Renal impairment or failure	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1 or baseline.
	Grade 4*	Discontinue	Do not resume
Cardiac dysfunction	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1 or baseline.
	Grade 4	Discontinue	Do not resume
PRES/RPLS	Any grade	Interrupt	Consider resuming at reduced dose if resolves to Grade 0-1.
Hepatotoxicity	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1 or baseline.
	Grade 4*	Discontinue	Do not resume
Arterial thromboembolisms	Any grade	Discontinue	Do not resume
Haemorrhage	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1.
	Grade 4	Discontinue	Do not resume
GI perforation or fistula	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1 or baseline.
	Grade 4	Discontinue	Do not resume
Non-GI fistula	Grade 4	Discontinue	Do not resume
QT interval prolongation	>500 ms	Interrupt	Resolves to <480 ms or baseline
Diarrhoea	Grade 3	Interrupt	Resolves to Grade 0-1 or baseline.
	Grade 4 (despite medical management)	Discontinue	Do not resume

\*Grade 4 laboratory abnormalities judged to be non-life-threatening, may be managed as severe reactions (e.g., Grade 3)

[...]

Patients with hepatic impairment

No data with the combination is available in patients with hepatic impairment. No adjustment of starting dose (of lenvatinib or the combination) is required on the basis of hepatic function in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. In patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, the recommended starting dose is:

for DTC patients - 14 mg taken once daily,

for clear cell RCC patients - lenvatinib 10 mg taken once daily in combination with the dose of everolimus recommended for patients with severe hepatic impairment in the everolimus prescribing information.

Further dose adjustments may be necessary on the basis of individual tolerability. The combination should be used in patients with severe hepatic impairment only if the anticipated benefit exceeds the risk. Refer also to section 4.8, Other special populations.

[...]

Patients with hepatic impairment

No adjustment of starting dose is required on the basis of hepatic function in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. In patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, the recommended starting dose is 14 mg taken once daily. Further dose adjustments may be necessary on the basis of individual tolerability.

[...]

Special populations

<p><u>Renal failure and impairment</u></p> <p>Renal impairment and renal failure have been reported in patients treated with lenvatinib (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). The primary risk factor identified was dehydration and/or hypovolemia due to gastrointestinal toxicity. Gastrointestinal toxicity should be actively managed in order to reduce the risk of development of renal impairment or renal failure. <b>Caution should be taken in patients receiving agents acting on the renin-angiotensin aldosterone system given a potentially higher risk for acute renal failure with the combination treatment.</b> Dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (see section 4.2).</p> <p>If patients have severe renal impairment, the initial dose of lenvatinib should be adjusted (see sections 4.2 and 5.2). [...]</p> <p><u>Haemorrhage</u></p> <p>Serious tumour related bleeds, including fatal haemorrhagic events have occurred in clinical trials and have been reported in post-marketing experience (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). In post-marketing surveillance, serious and fatal carotid artery haemorrhages were seen more frequently in patients with anaplastic thyroid carcinoma (ATC) than in DTC or other tumour types. The degree of tumour invasion/infiltration of major blood vessels (e.g. carotid artery) should be considered because of the potential risk of severe haemorrhage associated with tumour shrinkage/necrosis following lenvatinib therapy. Some cases of bleeding have occurred secondarily to tumour shrinkage and fistula formation, e.g. tracheo-oesophageal fistulae. Cases of fatal intracranial haemorrhage have been reported in some patients with or without brain metastases. Bleeding in sites other than the brain (e.g. trachea, intra-abdominal, lung) has also been reported.</p> <p>In the case of bleeding, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be required (see Section 4.2, Table 2 and Table 3). [...]</p> <p><u>Non-Gastrointestinal fistula</u></p> <p>Patients may be at increased risk for the development of fistulae when treated with lenvatinib. Cases of fistula formation or enlargement that involve other areas of the body than stomach or intestines were observed in clinical trials and in post-marketing experience (e.g. tracheal, tracheo-oesophageal, oesophageal, cutaneous, female genital tract fistulae). Prior surgery and radiotherapy may be contributing risk factors. Lenvatinib should not be started in patients with fistula to avoid worsening and lenvatinib should be permanently discontinued in patients with oesophageal or tracheobronchial tract involvement and any Grade 4 fistula (see section 4.2); limited information is available on the use of dose interruption or reduction in management of other events, but worsening was observed in some cases and caution should be taken. Lenvatinib may adversely affect the wound healing process as other agents of the same class.</p>	<p><u>Renal failure and impairment</u></p> <p>Renal impairment and renal failure have been reported in patients treated with lenvatinib (see section 4.8). The primary risk factor identified was dehydration and/or hypovolemia due to gastrointestinal toxicity. Gastrointestinal toxicity should be actively managed in order to reduce the risk of development of renal impairment or renal failure. Dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (see section 4.2).</p> <p>If patients have severe renal impairment, the initial dose of lenvatinib should be adjusted (see sections 4.2 and 5.2). [...]</p> <p><u>Haemorrhage</u></p> <p>Serious cases of haemorrhage have been reported in patients treated with lenvatinib (see section 4.8 Description of selected adverse reactions). Cases of fatal intracranial haemorrhage have been reported in some patients with brain metastases. In the case of bleeding, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (see section 4.2). [...]</p>	<p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p>
---	---	--

#### QT interval prolongation

QT/QTc interval prolongation has been reported at a higher incidence in patients treated with lenvatinib than in patients treated with placebo (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Electrocardiograms should be monitored in all patients with a special attention for those with congenital long QT syndrome, congestive heart failure, bradyarrhythmics, and those taking medicinal products known to prolong the QT interval, including Class Ia and III antiarrhythmics. Lenvatinib should be withheld in the event of development of QT interval prolongation greater than 500 ms. Lenvatinib should be resumed at a reduced dose when QTc prolongation is resolved to < 480 ms or baseline.

Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypocalcaemia, or hypomagnesaemia increase the risk of QT prolongation; therefore electrolyte abnormalities should be monitored and corrected in all patients before starting treatment. Periodic monitoring of ECG and electrolytes (magnesium, potassium and calcium) should be considered during treatment. Blood calcium levels should be monitored at least monthly and calcium should be replaced as necessary during lenvatinib treatment. Lenvatinib dose should be interrupted or dose adjusted as necessary depending on severity, presence of ECG changes, and persistence of hypocalcaemia.

#### Impairment of thyroid stimulating hormone suppression / Thyroid dysfunction

Hypothyroidism has been reported in patients treated with lenvatinib (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Thyroid function should be monitored before initiation of, and periodically throughout, treatment with lenvatinib. Hypothyroidism should be treated according to standard medical practice to maintain euthyroid state.

Lenvatinib impairs exogenous thyroid suppression (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Thyroid stimulating hormone (TSH) levels should be monitored on a regular basis and thyroid hormone administration should be adjusted to reach appropriate TSH levels, according to the patient's therapeutic target.

#### Diarrhoea

Diarrhoea has been reported frequently in patients treated with lenvatinib, usually occurring early in the course of treatment (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Prompt medical management of diarrhoea should be instituted in order to prevent dehydration. Lenvatinib should be discontinued in the event of persistence of Grade 4 diarrhoea despite medical management.

[...]

#### QT interval prolongation

QT/QTc interval prolongation has been reported at a higher incidence in patients treated with lenvatinib than in patients treated with placebo (see section 4.8). Electrocardiograms should be monitored in all patients with a special attention for those with congenital long QT syndrome, congestive heart failure, bradyarrhythmias, and those taking medicinal products known to prolong the QT interval, including Class Ia and III antiarrhythmics. Electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypocalcaemia, or hypomagnesaemia increase the risk of QT prolongation, therefore electrolyte abnormalities should be monitored and corrected in all patients before starting treatment. Periodic monitoring of ECG and electrolytes (magnesium, potassium and calcium) should be considered during treatment.

#### Impairment of thyroid stimulating hormone suppression

Lenvatinib impairs exogenous thyroid suppression (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). Thyroid stimulating hormone (TSH) levels should be monitored on a regular basis and thyroid hormone administration should be adjusted to reach appropriate TSH levels, according to the patient's therapeutic target.

[...]

The safety profile of lenvatinib in combination with everolimus is based on data from 62 subjects, allowing characterisation only of common adverse drug reactions in clear cell RCC patients. The adverse reactions presented in this section are based on the combined safety data of 62 clear cell RCC patients (see section 5.1) and 458 DTC patients.

The most frequently reported adverse reactions in the clear cell RCC and DTC patient populations (occurring in ≥30% of patients) were diarrhoea (80.6%), hypertension (70.1%)\*, fatigue (59.7%), decreased appetite (53.7%), weight decreased (52.6%)\*, vomiting (48.4%), nausea (45.2%), proteinuria (38.9%)\*, stomatitis (36.9%)\*, headache (35.8%)\*, dysphonia (35.6%), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPE) (34.1%)\*, **peripheral oedema (33.9%), and hypercholesterolemia (30.6%)**. Hypertension and proteinuria tend to occur early during lenvatinib treatment (see sections 4.4 and 4.8, Description of selected adverse reactions; the asterisked frequencies are from the DTC patient population).

The most important serious adverse reactions were renal failure and impairment (11.3%), arterial thromboembolisms (3.9%)\*, cardiac failure (1.6%), **cerebral haemorrhage (1.6%)**, intracranial tumour haemorrhage (0.7%)\*, PRES / RPLS (0.2%)\*, and hepatic failure (0.2%)\* (the asterisked frequencies are from the DTC patient population).

[...]

Tabulated list of adverse reactions for clear cell RCC and DTC studies  
Similar adverse reactions were observed in clinical trials in clear cell RCC and DTC. **Adverse reactions that occur more frequently with combination therapy compared to lenvatinib monotherapy are hypothyroidism, (including increased blood thyroid stimulating hormone), hypercholesterolaemia, and severe diarrhoea.**

Table 5 shows the frequency categories of adverse reactions observed in clinical trials for clear cell RCC and DTC.

Frequencies are defined as:

- Very common (≥1/10)
- Common (≥1/100 to <1/10)
- Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
- **Not known (cannot be estimated from the available data)**

Within each frequency category, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 5                    Adverse reactions reported in patients in clinical trials**

The most frequently reported adverse reactions (occurring in ≥30% of patients) are hypertension (68.6%), diarrhoea (62.8%), decreased appetite (51.5%), weight decreased (49.1%), fatigue (45.8%), nausea (44.5%), proteinuria 36.9%), stomatitis (35.8%), vomiting (34.5%), dysphonia (34.1%), headache (34.1%), and palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPE) (32.7%). Hypertension and proteinuria tend to occur early during lenvatinib treatment (see section 4.8, Description of selected adverse reactions). The majority of Grade 3 to 4 adverse reactions occurred during the first 6 months of treatment except for diarrhoea, which occurred throughout treatment, and weight loss, which tended to be cumulative over time.

The most important serious adverse reactions are renal failure and impairment (2.4%), cardiac failure (0.7%), intracranial tumor haemorrhage (0.7%), PRES / RPLS (0.2%), hepatic failure (0.2%), and arterial thromboembolisms (cerebrovascular accident (1.1%), transient ischaemic attack (0.7%), and myocardial infarction (0.9%).

[...]

Tabulated list of adverse reactions

Table 3 shows the incidence rates of adverse reactions observed in clinical trials.

Frequencies are defined as:

- Very common (≥1/10)
- Common (≥1/100 to <1/10)
- Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)

Within each frequency category, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 3 Adverse reactions reported in patients in clinical trials**

**4.8            Undesirable effects**  
Summary of the safety profile

System Organ Class (MedDRA terminology)	Very Common	Common	Uncommon	Not known
Infections and infestation	Urinary tract infection		Perineal abscess	
Blood and lymphatic disorders	Thrombocytopenia <sup>a</sup>	Lymphopenia <sup>a</sup>	Splenic infarction	
Endocrine disorders	Hypothyroidism <sup>m</sup> Blood thyroid stimulating hormone increased <sup>‡</sup>			
Metabolism and nutrition disorders	Hypocalcaemia <sup>‡</sup> Hypercholesterolaemia <sup>b,m</sup> Hypokalaemia Decreased appetite Weight decreased	Dehydration Hypomagnesaemia <sup>b</sup>		
Psychiatric disorders	Insomnia			
Nervous system disorders	Dizziness Headache Dysgeusia	Cerebrovascular accident	Posterior reversible encephalopathy syndrome Monoparesis Transient ischaemic attack	
Cardiac disorders		Myocardial infarction <sup>c,t</sup> Cardiac failure Electrocardiogram QT prolonged Ejection fraction decreased		
Vascular disorders	Haemorrhage <sup>d,t,‡</sup> Hypertension <sup>e,‡</sup> Hypotension			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dysphonia	Pulmonary embolism <sup>f</sup>		

System Organ Class (MedDRA terminology)	Very Common	Common	Uncommon
Infections and infestation	Urinary tract infection		Perineal abscess
Blood and lymphatic disorders	Thrombocytopenia <sup>a</sup>	Lymphopenia <sup>a</sup>	Splenic infarction
Endocrine disorders		Hypothyroidism Blood thyroid stimulating hormone increased <sup>‡</sup>	
Metabolism and nutrition disorders	Hypocalcaemia <sup>‡</sup> Hypokalaemia Weight decreased Decreased appetite	Dehydration Hypomagnesaemia <sup>b</sup> Hypercholesterolaemia <sup>b</sup>	
Psychiatric disorders	Insomnia		
Nervous system disorders	Dizziness Headache Dysgeusia	Cerebrovascular accident	Posterior reversible encephalopathy syndrome Monoparesis Transient ischaemic attack
Cardiac disorders		Myocardial infarction <sup>c,t</sup> Cardiac failure Electrocardiogram QT prolonged Ejection fraction decreased	
Vascular disorders	Haemorrhage <sup>d,t,‡</sup> Hypertension <sup>e,‡</sup> Hypotension		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dysphonia	Pulmonary embolism <sup>f</sup>	

System Organ Class (MedDRA terminology)	Very Common	Common	Uncommon	Not known
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea <sup>†‡</sup> Gastrointestinal and abdominal pains <sup>†</sup> Vomiting Nausea Oral inflammation <sup>g</sup> Oral pain <sup>h</sup> Constipation Dyspepsia Dry mouth	Anal fistula Flatulence		
Hepatobiliary disorders		Aspartate aminotransferase increased <sup>†</sup> Hypoalbuminaemia <sup>‡</sup> Alanine aminotransferase increased <sup>†</sup> Blood alkaline phosphatase increased Hepatic function abnormal Gamma-glutamyltransferase increased Blood bilirubin increased <sup>†</sup>	Hepatocellular damage/hepatitis <sup>i</sup>	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome Palmar erythema Rash Alopecia	Hyperkeratosis		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain Arthralgia Myalgia Pain in extremity Musculoskeletal pain			
Renal and urinary disorders	Proteinuria <sup>†</sup>	Renal failure <sup>†, ‡, §</sup> Renal impairment <sup>†</sup> Blood creatinine increased Blood urea increased		

System Organ Class (MedDRA terminology)	Very Common	Common	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Gastrointestinal and abdominal pains <sup>†</sup> Vomiting Nausea Oral inflammation <sup>g</sup> Oral pain <sup>h</sup> Constipation Dyspepsia Dry mouth	Anal fistula Flatulence	
Hepatobiliary disorders		Aspartate aminotransferase increased <sup>†</sup> Hypoalbuminaemia <sup>‡</sup> Alanine aminotransferase increased <sup>†</sup> Blood alkaline phosphatase increased Hepatic function abnormal Gamma-glutamyltransferase increased <sup>k</sup> Blood bilirubin increased <sup>†</sup>	Hepatocellular damage/hepatitis <sup>i</sup>
Skin and subcutaneous tissue disorders	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome Rash Alopecia	Hyperkeratosis	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain Arthralgia Myalgia Pain in extremity Musculoskeletal pain		



System Organ Class (MedDRA terminology <sup>*</sup> )	Very Common	Common	Uncommon	Not known
General disorders and administration site conditions	Fatigue Asthenia Oedema peripheral	Malaise		Non-gastrointestinal fistula <sup>k</sup>

<sup>\*</sup>: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 17.1. Preferred terms have been reassigned to the SOC most relevant to the target organ.

<sup>\*\*</sup>: These adverse reactions occur more frequently with combination therapy compared to lenvatinib monotherapy.

<sup>†</sup>: Includes cases with a fatal outcome.

<sup>‡</sup>: See section 4.8 Description of selected adverse reactions for further characterisation.

The following terms have been combined:

- a: Thrombocytopenia includes thrombocytopenia and decreased platelet count. Lymphopenia includes lymphopenia and decreased lymphocyte count.
- b: Hypomagnesaemia includes hypomagnesaemia and decreased blood magnesium. Hypercholesterolaemia includes hypercholesterolaemia and increased blood cholesterol.
- c: Myocardial infarction includes myocardial infarction and acute myocardial infarction.
- d: Haemorrhage includes: epistaxis, haemoptysis, haematuria, contusion, haematochezia, gingival bleeding, petechiae, pulmonary haemorrhage, rectal haemorrhage, blood urine present, haematoma, vaginal haemorrhage, conjunctival haemorrhage, haemorrhoidal haemorrhage, intracranial tumour haemorrhage, laryngeal haemorrhage, ecchymosis, increased tendency to bruise, post procedural haemorrhage, purpura, skin haemorrhage, aneurysm ruptured, arterial haemorrhage, eye haemorrhage, gastric haemorrhage, gastroduodenitis haemorrhagic, gastrointestinal haemorrhage, haematemesi s, haemorrhage, haemorrhagic stroke, melaena, metrorrhagia, nail bed bleeding, haemothorax, postmenopausal haemorrhage, proctitis haemorrhagic, renal haematoma, splenic haemorrhage, splinter haemorrhages, subarachnoid haemorrhage, tracheal haemorrhage, tumour haemorrhage.
- e: Hypertension includes: hypertension, hypertensive crisis, increased blood pressure diastolic, and increased blood pressure.
- f: Gastrointestinal and abdominal pain includes: abdominal discomfort, abdominal pain, lower abdominal pain, upper abdominal pain, abdominal tenderness, epigastric discomfort, and gastrointestinal pain.
- g: Oral inflammation includes: aphthous ulcer, stomatitis, glossitis, mouth ulceration, and mucosal inflammation.
- h: Oral pain includes: oral pain, glossodynia, and oropharyngeal pain.
- i: Hepatocellular damage and hepatitis includes: drug-induced liver injury, hepatic steatosis, and cholestatic liver injury.
- j: Renal failure includes: acute prerenal failure, renal failure, acute kidney injury, and renal tubular necrosis.
- k: Non-gastrointestinal fistula includes cases of fistula occurring outside of the stomach and intestines such as tracheal, tracheo-oesophageal, oesophageal, female genital tract fistula, and cutaneous fistula.

System Organ Class (MedDRA terminology <sup>*</sup> )	Very Common	Common	Uncommon
Renal and urinary disorders	Proteinuria <sup>‡</sup>	Renal failure cases <sup>i,†</sup> Renal impairment Blood creatinine increased Blood urea increased	
General disorders and administration site conditions	Fatigue Asthenia Oedema peripheral	Malaise	

<sup>\*</sup>: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.1. Preferred terms have been reassigned to the SOC most relevant to the target organ.

<sup>†</sup>: Includes cases with a fatal outcome.

<sup>‡</sup>: See section 4.8 Description of selected adverse reactions for further characterisation.

The following terms have been combined:

- a: Thrombocytopenia includes thrombocytopenia and platelet count decreased. Lymphopenia includes lymphopenia and lymphocyte count decreased.
- b: Hypomagnesaemia includes hypomagnesaemia and blood magnesium decreased. Hypercholesterolaemia includes hypercholesterolaemia and blood cholesterol increased.
- c: Myocardial infarction includes myocardial infarction and acute myocardial infarction.
- d: Haemorrhage includes: epistaxis, haemoptysis, haematuria, contusion, haematochezia, gingival bleeding, petechiae, pulmonary haemorrhage, rectal haemorrhage, blood urine present, haematoma, vaginal haemorrhage, conjunctival haemorrhage, haemorrhoidal haemorrhage, intracranial tumour haemorrhage, laryngeal haemorrhage, ecchymosis, increased tendency to bruise, post procedural haemorrhage, purpura, skin haemorrhage, aneurysm ruptured, arterial haemorrhage, eye haemorrhage, gastric haemorrhage, gastroduodenitis haemorrhagic, gastrointestinal haemorrhage, haematemesi s, haemorrhage, haemorrhagic stroke, melaena, metrorrhagia, nail bed bleeding, pleural haemorrhage, postmenopausal haemorrhage, proctitis haemorrhagic, renal haematoma, splenic haemorrhage, splinter haemorrhages, subarachnoid haemorrhage, tracheal haemorrhage, tumour haemorrhage.
- e: Hypertension includes: hypertension, hypertensive crisis, blood pressure diastolic increased, and blood pressure increased.
- f: Gastrointestinal and abdominal pain includes: abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness, epigastric discomfort, and gastrointestinal pain.

#### Haemorrhage (see section 4.4)

In the clear cell RCC study (see section 5.1), haemorrhage was reported in 38.7% (8.1% were Grade  $\geq 3$ ) of patients in the lenvatinib plus everolimus-treated group. Reactions that occurred at an incidence of  $\geq 2.0\%$  were: epistaxis (22.6%), haematuria (4.8%), haematoma (3.2%), and gastric haemorrhage (3.2%). The median time to first onset of was 10.2 weeks (any grade) and 7.6 weeks (Grade  $\geq 3$ ) in the lenvatinib plus everolimus-treated group. The incidence of serious haemorrhage was 4.8% (cerebral haemorrhage, gastric haemorrhage and haemarthrosis). Discontinuation due to haemorrhagic events occurred in 3.2% of patients in the lenvatinib plus everolimus-treated group. There was one case of fatal cerebral haemorrhage in the lenvatinib plus everolimus-treated group and one case of fatal intracranial haemorrhage in the lenvatinib-treated group.

In the DTC study (pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1)), haemorrhage was reported in 34.9% (1.9% were Grade  $\geq 3$ ) of lenvatinib-treated patients versus 18.3% (3.1% were Grade  $\geq 3$ ) of placebo-treated patients. Reactions that occurred at an incidence of  $\geq 0.75\%$  above placebo were: epistaxis (11.9%), haematuria (6.5%), contusion (4.6%), gingival bleeding (2.3%), haematochezia (2.3%), rectal haemorrhage (1.5%), haematoma (1.1%), haemorrhoidal haemorrhage (1.1%), laryngeal haemorrhage (1.1%), petechiae (1.1%), and intracranial tumour haemorrhage (0.8%). In this trial, there was 1 case of fatal intracranial haemorrhage among 16 patients who received lenvatinib and had CNS metastases at baseline.

[...]

#### Non-Gastrointestinal fistulae (see section 4.4)

Lenvatinib use has been associated with cases of fistulae including reactions resulting in death. Reports of fistulae that involve areas of the body other than stomach or intestines were observed across various indications. Reactions were reported at various time points during treatment ranging from two weeks to greater than 1 year from initiation of lenvatinib, with median latency of about 3 months.

[...]

#### Diarrhoea (see section 4.4)

In the clear cell RCC study (see section 5.1), diarrhoea was reported in 80.6% of patients in the lenvatinib plus everolimus-treated group (21.0% were Grade  $\geq 3$ ) and in 34.0% of patients in the everolimus-treated group (2.0% were Grade  $\geq 3$ ). The median time to onset was 4.1 weeks (any grade) and 8.1 weeks (Grade  $\geq 3$ ) in the lenvatinib plus everolimus-treated group. Diarrhoea was the most frequent cause of dose interruption/reduction and recurred despite dose reduction. Diarrhoea resulted in discontinuation in one patient.

In the DTC study (pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1)), diarrhoea was reported in 67.4% of patients in the lenvatinib-treated group (9.2% were Grade  $\geq 3$ ) and in 16.8% of patients in the placebo group (none were Grade  $\geq 3$ ).

- g: Oral inflammation includes: aphthous stomatitis, stomatitis, glossitis, mouth ulceration, and mucosal inflammation.
- h: Oral pain includes: oral pain, glossodynia, and oropharyngeal pain.
- i: Hepatocellular damage and hepatitis includes: drug-induced liver injury, hepatic steatosis, and cholestatic liver injury.
- j: Renal failure cases includes: acute prerenal failure, renal failure, renal failure acute, and renal tubular necrosis.

#### Haemorrhage (see section 4.4)

In the pivotal Phase 3 SELECT trial (see section 5.1), haemorrhage was reported in 34.9% of lenvatinib-treated patients versus 18.3% of placebo-treated patients. Reactions that occurred at an incidence of  $\geq 0.75\%$  above placebo were: epistaxis (11.9%), haematuria (6.5%), contusion (4.6%), gingival bleeding (2.3%), haematochezia (2.3%), rectal haemorrhage (1.5%), haematoma (1.1%), haemorrhoidal haemorrhage (1.1%), laryngeal haemorrhage (1.1%), petechiae (1.1%), and intracranial tumour haemorrhage (0.8%). When adjusted to account for the 4-fold greater duration of exposure in the lenvatinib versus the placebo arm, the following reactions occurred less frequently on lenvatinib than placebo: haemoptysis (0.05 episodes/subject-year on lenvatinib vs. 0.21 episodes/subject-year on placebo) and pulmonary haemorrhage (0.02 episodes/subject-year on lenvatinib vs. 0.09 episodes/subject-year on placebo).

[...]

#### Description of selected adverse reactions

<p><u>Baseline hypertension</u> In DTC, patients with baseline hypertension had a higher incidence of Grade 3 or 4 hypertension, proteinuria, diarrhoea, and dehydration, and experienced more serious cases of dehydration, hypotension, pulmonary embolism, malignant pleural effusion, atrial fibrillation, and GI symptoms (abdominal pain, diarrhoea, vomiting). <b>In clear cell RCC, patients with baseline hypertension had a higher incidence of Grade 3 or 4 dehydration, fatigue, and hypertension.</b></p> <p><u>Baseline diabetes</u> In clear cell RCC, patients with baseline diabetes had a higher incidence of Grade 3 or 4 hypertension, hypertriglyceridemia and acute renal failure.</p> <p>[...]</p> <p><u>Renal impairment</u> In DTC, patients with baseline renal impairment had a higher incidence of Grade 3 or 4 hypertension, proteinuria, fatigue, stomatitis, oedema peripheral, thrombocytopenia, dehydration, prolonged electrocardiogram QT, hypothyroidism, hyponatraemia, blood thyroid stimulating hormone increased, pneumonia compared with subjects with normal renal function. These patients also had a higher incidence of renal reactions and a trend towards a higher incidence of liver reactions. <b>In clear cell RCC, patients with baseline renal impairment had a higher incidence of Grade 3 fatigue.</b></p> <p>[...]</p>	<p><u>Baseline hypertension</u> Patients with baseline hypertension had a higher incidence of Grade 3 to 4 hypertension, proteinuria, diarrhoea, and dehydration, and experienced more serious cases of dehydration, hypotension, pulmonary embolism, malignant pleural effusion, atrial fibrillation, and GI symptoms (abdominal pain, diarrhoea, vomiting).</p> <p>[...]</p> <p><u>Renal impairment</u> Patients with baseline renal impairment had a higher incidence of Grade 3 to 4 hypertension, proteinuria, fatigue, stomatitis, oedema peripheral, thrombocytopenia, dehydration, prolonged electrocardiogram QT, hypothyroidism, hyponatraemia, blood thyroid stimulating hormone increased, pneumonia compared with subjects with normal renal function. These patients also had a higher incidence of renal reactions and a trend towards a higher incidence of liver reactions.</p> <p>[...]</p>	<p><u>Other special populations</u></p>
---	---	---

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך 7.12.16

☒ כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי תכשיר העדכני)

☒ כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.

☒ קיים עלון לצרכן והוא מעודכן בהתאם.

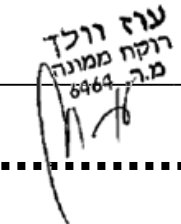
☒ אסמכתא לבקשה: Kispilix SPC, שאושר ב-25.08.16, EMA, Lenvima SPC, שאושר ב-15.09.16, EMA האסמכתאות מצ"ב.

☒ השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות ב-EMA.

☒ אני, הרוקח הממונה של חברת \_\_\_\_\_ ניאופרם סיינטיפיק בע"מ \_\_\_\_\_ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים, מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון.

☒ אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.

☒ עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו'). במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתימה) \_\_\_\_\_ עוז וולך  
  
 עוז וולך  
 רוקח ממונה  
 מ.ר. 6964

## הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לצרכן

תאריך: 7.12.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר רישום:

LENVIMA 4 MG - 155 36 34514 00

LENVIMA 10 MG - 155 37 34530 00

שם בעל הרישום: NEOPHARM SCIENTIFIC LTD

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

פרק בעלון	עלון נוכחי	עלון חדש
<p><b>2. לפני שימוש בתרופה:</b></p> <p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>לפני התחלת הטיפול בלנווימה ספר לרופא אם: <ul style="list-style-type: none"> <li>אתה סובל מלחץ דם גבוה</li> <li>את אישה בגיל הפוריות (ראי מטה סעיף "הריון, הנקה ואמצעי מניעה")</li> <li>יש לך היסטוריה של בעיות בלב או שבץ מוחי</li> <li>יש לך בעיות בכבד או בכליות</li> <li>עברת לאחרונה ניתוח או הקרנות</li> <li>אתה מעל גיל 75</li> <li>אתה משתייך לקבוצה אתנית שונה מאסייתיים או לבנים</li> <li>אתה שוקל פחות מ-60 ק"ג</li> <li>סבלת בעבר ממעברים לא תקינים (מוכרים בשם פיסטולה) בין איברים שונים בגוף או מאיבר כלשהו אל העור</li> </ul> </li> </ul> <p>[...]</p> <p><b>הריון, הנקה ואמצעי מניעה:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>אם הינך בגיל הפוריות ויכולה להרות, עליך להשתמש באמצעי מניעה יעיל במיוחד במהלך הטיפול בלנווימה ולמשך חודש ימים לפחות לאחר סיום הטיפול.</li> <li>מכיוון שלא ידוע אם לנווימה עלולה לפגום בהשפעת הגלולה נגד הריון. אם את נוטלת גלולות כאמצעי מניעה, עליך להבטיח את עצמך בנוסף על ידי שימוש גם בשיטה חוסמת, כגון קונדום או קונדום, אם את פעילה מינית בתקופת הטיפול בלנווימה.</li> <li>אין לקחת לנווימה אם את מתכננת להיכנס להריון במהלך תקופת הטיפול מכיוון שהתרופה עלולה לגרום לנזק חמור לעובר.</li> <li>אם הרית במהלך הטיפול בלנווימה, עלייך ליידע את הרופא מיד. הרופא יסייע לך להחליט באם להמשיך</li> </ul>	<p><b>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>לפני התחלת הטיפול בלנווימה ספר לרופא אם: <ul style="list-style-type: none"> <li>אתה סובל מלחץ דם גבוה</li> <li>את אישה בגיל הפוריות (ראי מטה סעיף "הריון, הנקה ואמצעי מניעה")</li> <li>יש לך היסטוריה של בעיות בלב או שבץ מוחי</li> <li>יש לך בעיות בכבד או בכליות</li> <li>עברת לאחרונה ניתוח או הקרנות</li> <li>אתה מעל גיל 75</li> <li>אתה שוקל פחות מ-60 ק"ג</li> </ul> </li> </ul> <p>[...]</p> <p><b>הריון, הנקה ואמצעי מניעה:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>אם הינך בגיל הפוריות ויכולה להרות, עליך להשתמש באמצעי מניעה יעיל במיוחד במהלך הטיפול בלנווימה ולמשך חודש ימים לפחות לאחר סיום הטיפול.</li> <li>מכיוון שלא ידוע אם לנווימה עלולה לפגום בהשפעת הגלולה נגד הריון. אם את נוטלת גלולות כאמצעי מניעה, עליך להבטיח את עצמך בנוסף על ידי שימוש גם בשיטה חוסמת, כגון קונדום או קונדום, אם את פעילה מינית בתקופת הטיפול בלנווימה.</li> <li>אין לקחת לנווימה אם את מתכננת להיכנס להריון במהלך תקופת הטיפול מכיוון שהתרופה עלולה לגרום לנזק חמור לעובר.</li> <li>אם הרית במהלך הטיפול בלנווימה, עלייך ליידע את הרופא מיד. הרופא יסייע לך להחליט באם להמשיך</li> </ul>	<p><b>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>לפני התחלת הטיפול בלנווימה ספר לרופא אם: <ul style="list-style-type: none"> <li>אתה סובל מלחץ דם גבוה</li> <li>את אישה בגיל הפוריות (ראי מטה סעיף "הריון, הנקה ואמצעי מניעה")</li> <li>יש לך היסטוריה של בעיות בלב או שבץ מוחי</li> <li>יש לך בעיות בכבד או בכליות</li> <li>עברת לאחרונה ניתוח או הקרנות</li> <li>אתה מעל גיל 75</li> <li>אתה משתייך לקבוצה אתנית שונה מאסייתיים או לבנים</li> <li>אתה שוקל פחות מ-60 ק"ג</li> <li>סבלת בעבר ממעברים לא תקינים (מוכרים בשם פיסטולה) בין איברים שונים בגוף או מאיבר כלשהו אל העור</li> </ul> </li> </ul> <p>[...]</p> <p><b>הריון, הנקה ואמצעי מניעה</b></p> <p><b>יש להתייעץ עם הרופא או הרוקח לפני תחילת הטיפול בתרופה אם את בהריון או מניקה, חושבת שאת בהריון או מתכננת להיכנס להריון.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>אם הינך בגיל הפוריות ויכולה להרות, עליך להשתמש באמצעי מניעה יעיל במיוחד במהלך הטיפול בלנווימה ולמשך חודש ימים לפחות לאחר סיום הטיפול.</li> <li>מכיוון שלא ידוע אם לנווימה עלולה לפגום בהשפעת הגלולה נגד הריון, אם את נוטלת גלולות כאמצעי מניעה, עליך להבטיח את עצמך בנוסף על ידי שימוש גם בשיטה חוסמת, כגון קונדום או קונדום, אם את פעילה מינית בתקופת הטיפול בלנווימה.</li> <li>אין לקחת לנווימה אם את מתכננת להיכנס להריון במהלך תקופת</li> </ul>

<p>הטיפול מכיוון שהתרופה עלולה לגרום לנזק חמור לעובר.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• אם הרית במהלך הטיפול בלנווימה, עלייך ליידע את הרופא מיד.</li> <li>• הרופא יסייע לך להחליט באם להמשיך בטיפול.</li> <li>• אין להניק בתקופת הטיפול בלנווימה מכיוון שהתרופה עוברת לחלב האם ועלולה להזיק לתינוקך באופן חמור.</li> </ul>	<p>בטיפול.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• אין להניק בתקופת הטיפול בלנווימה מכיוון שהתרופה עלולה להזיק לתינוקך באופן חמור.</li> </ul>	
<p><b>בדיקות ומעקב:</b> הרופא יבצע בדיקות עבור:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• לחץ דם גבוה – יש לבצע בדיקות לחץ דם שבוע לאחר התחלת הטיפול, כל שבועיים במהלך החודשיים הראשונים לטיפול ופעם בחודש לאחר מכן</li> <li>• סימנים מוקדמים של נזק לכליות</li> <li>• סימנים מוקדמים של נזק לכבד - יש לבצע בדיקות תפקודי כבד לפני התחלת הטיפול, כל שבועיים במהלך החודשיים הראשונים לטיפול ופעם בחודש לאחר מכן</li> <li>• בעיות בלב - הרופא יבצע בדיקות תקופתיות של א.ק.ג על פי שיקול דעתו</li> <li>• רמת מלחים נמוכה בדם - לפני התחלת הטיפול יש לתקן הפרעות אלקטרוליטים, אם קיימות. כמו כן, הרופא יבצע בדיקות תקופתיות של אלקטרוליטים (מגנזיום, אשלגן, סידן) על פי שיקול דעתו. <b>יש לבצע בדיקת רמות סידן בדם לפחות פעם בחודש.</b></li> <li>• <b>תפקוד בלוטת התריס - הרופא יבצע בדיקות לתפקוד בלוטת התריס לפני תחילת הטיפול ובמהלך הטיפול, על פי שיקול דעתו.</b></li> <li>• רמה גבוהה של ההורמון הממריץ את בלוטת התריס (TSH) בדם - במידת הצורך הרופא יתאים לך את המינון של הורמון בלוטת התריס.</li> <li>• חלבון בשתן</li> </ul>	<p><b>בדיקות ומעקב:</b> הרופא יבצע בדיקות עבור:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• לחץ דם גבוה – יש לבצע בדיקות לחץ דם שבוע לאחר התחלת הטיפול, כל שבועיים במהלך החודשיים הראשונים לטיפול ופעם בחודש לאחר מכן</li> <li>• סימנים מוקדמים של נזק לכליות</li> <li>• סימנים מוקדמים של נזק לכבד - יש לבצע בדיקות תפקודי כבד לפני התחלת הטיפול, כל שבועיים במהלך החודשיים הראשונים לטיפול ופעם בחודש לאחר מכן</li> <li>• בעיות בלב - הרופא יבצע בדיקות תקופתיות של א.ק.ג על פי שיקול דעתו</li> <li>• רמת מלחים נמוכה בדם - לפני התחלת הטיפול יש לתקן הפרעות אלקטרוליטים, אם קיימות. כמו כן, הרופא יבצע בדיקות תקופתיות של אלקטרוליטים על פי שיקול דעתו</li> <li>• רמה גבוהה של ההורמון הממריץ את בלוטת התריס בדם (TSH) - במידת הצורך הרופא יתאים לך את המינון של הורמון בלוטת התריס.</li> <li>• חלבון בשתן</li> </ul>	<p><b>3. כיצד תשתמש בתרופה?</b></p>
<p><b>תופעות לוואי נוספות:</b></p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות מאוד:</b> (משפיעות על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• לחץ דם גבוה או נמוך</li> <li>• חוסר תיאבון או ירידה במשקל</li> <li>• בחילות, הקאות, עצירות, שלשול, כאב בטן, הפרעות בעיכול</li> <li>• תחושת עייפות יתר או חולשה</li> <li>• צרידות</li> <li>• נפיחויות ברגליים</li> <li>• פריחה</li> <li>• פה יבש, כואב או דלקתי, תחושת טעם מוזרה בפה</li> <li>• כאבי מפרקים או שרירים</li> <li>• תחושת סחרחורת</li> </ul>	<p><b>תופעות לוואי נוספות:</b></p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות מאוד:</b> (משפיעות על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• לחץ דם גבוה או נמוך</li> <li>• אובדן תיאבון או ירידה במשקל</li> <li>• בחילות, הקאות, עצירות, שלשול, כאב בטן, הפרעות בעיכול</li> <li>• תחושת עייפות יתר או חולשה</li> <li>• צרידות</li> <li>• נפיחויות ברגליים</li> <li>• פריחה</li> <li>• פה יבש, כואב או דלקתי, תחושת טעם מוזרה בפה</li> </ul>	<p><b>4. תופעות לוואי:</b></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>נפוחות ודלקת במפרקים ונוקשות שרירים, עצמות ומפרקים</li> <li>תחושת סחרחורת</li> <li>נשירת שיער</li> <li>דימום (לרוב דימומים מאף, אך עשוי לכלול דימום ממקומות אחרים כגון דם בשתן, חבורות, דימום מהחניכיים או מדופן המעיין)</li> <li>קשיי שינה</li> <li>שינויים בתוצאות בדיקות שתן: רמת חלבון (גבוהה) וזיהומים בדרכי שתן (השתנה תכופה וכאבים במתן שתן)</li> <li>כאב גב וכאב ראש</li> <li>אדמומיות, כאבים ונפוחות של העור בכפות הידיים והרגליים (תסמונת כף-יד/רגל)</li> <li>שינויים בתוצאות בדיקת דם - רמות אשלגן (נמוכות)</li> <li>רמות נמוכות של טסיות בדם, אשר עלולות לגרום לחבורות וקושי בריפוי פצעים</li> </ul> <p><b>תופעות לוואי שכיחות אינה ידועה:</b> (על תופעות הלוואי שלהלן התקבלו דיווחים מאז שהחל השיווק של לנווימה, אבל שכיחות הופעתן אינה ידועה)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>סוגים אחרים של פיסטולה (חיבור לא תקין בין איברים שונים בגוף או בין איבר כלשהו לעור ובין אזורים כמו הגרון וקנה הנשימה).</li> <li>התסמינים תלויים במקום שבו הפיסטולה ממוקמת. שאל את הרופא שלך אם אתה חש בתסמינים חדשים או חריגים כלשהם כגון שיעול כאשר אתה בולע.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>נפוחות ודלקת במפרקים ונוקשות שרירים, עצמות ומפרקים</li> <li>תחושת סחרחורת</li> <li>נשירת שיער</li> <li>דימום (לרוב דימומים מאף, אך עשוי לכלול דימום ממקומות אחרים כגון דם בשתן, חבורות, דימום מהחניכיים או מדופן המעיין)</li> <li>קשיי שינה</li> <li>שינויים בתוצאות בדיקות שתן: רמת חלבון (גבוהה) וזיהומים בדרכי שתן (השתנה תכופה וכאבים במתן שתן)</li> <li>כאבי שרירים, מפרקים, גב וכאב ראש</li> <li>אדמומיות, כאבים ונפוחות של העור בכפות הידיים והרגליים (תסמונת כף-יד/רגל)</li> <li>שינויים בתוצאות בדיקת דם - רמות אשלגן (נמוכות)</li> <li>רמות סידן (נמוכות)</li> <li>חבורות וקושי בריפוי פצעים –סימנים של רמה נמוכה של טסיות בדם</li> </ul> <p><b>תופעות לוואי שכיחות:</b> (משפיעות על עד-1 מתוך 10 מטופלים) [...]</p> <p>רמת ההורמון הממריץ של בלוטת תריס (TSH) (גבוהה)</p>
---	---

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך 7.12.16

- כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי תכשיר העדכני) ☒
- כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום. ☒
- קיים עלון לרופא והוא מעודכן בהתאם. ☒
- אסמכתא לבקשה: Kispilx PIL: שאושר ב-EMA 25.08.16, Lenvima PIL: שאושר ב-EMA 15.09.16 האסמכתאות מצ"ב. ☒
- השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות ב-EMA. ☒
- אני, הרוקח הממונה של חברת \_\_\_\_\_ ניאופרם סיינטיפיק בע"מ \_\_\_\_\_ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים, מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון. ☒
- אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון. ☒
- עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו'). במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת. ☒

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתימה)

עוז וולד  
רוקח ממונה  
מ.ר. 6464