

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisplyx 4 mg kõvakapslid
Kisplyx 10 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kisplyx 4 mg kõvakapslid
Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg lenvatiniibi (mesilaadina).

Kisplyx 10 mg kõvakapslid
Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg lenvatiniibi (mesilaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Kisplyx 4 mg kõvakapslid
Kollakaspunase keha ja kollakaspunase kaanega, ligikaudu 14,3 mm pikkune, kaanel musta värvi märgistus „C” ja kehal „LENV 4 mg”.

Kisplyx 10 mg kõvakapslid
Kollase keha ja kollakaspunase kaanega, ligikaudu 14,3 mm pikkune, kaanel musta värvi märgistus „C” ja kehal „LENV 10 mg”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kisplyx koos everoliimusega on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast üht eelnevat vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) vastu suunatud ravikuuri.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Kisplyx'iga tuleb alustada ja see peab toimuma vähiravi kasutamises kogunud tervishoiutöötaja järelevalve all.

Annustamine

Lenvatiniibi soovitatav ööpäevane annus on 18 mg (üks 10 mg kapsel ja kaks 4 mg kapslit) üks kord ööpäevas koos 5 mg everoliimusega üks kord ööpäevas. Ööpäevast lenvatiniibi (ja vajaduse korral everoliimuse) annust tuleb vajaduse korral muuta vastavalt annuse/toksilisuse kohandamise kavale.

Kui patsient jätab annuse vahele ja seda ei saa 12 tunni jooksul võtta, tuleb annus vahele jätta ja võtta järgmine annus tavalisel manustamisajal.

Ravi tuleb jätkata, kuni sellest on kliinilist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Enne ravi katkestamist lenvatiniibiga või annuse vähendamist tuleb alustada iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisuse optimaalset ravi. Toksilisust seedetraktile tuleb aga aktiivselt ravida, et vähendada neerukahjustuse või -puudulikkuse riski (vt lõik 4.4 „Neerupuudulikkus ja neerukahjustus“).

Annuse kohandamine

Kõrvaltoimete tekkimisel võib osutada vajalikuks annustamine katkestada, annust kohandada või kombinatsioonravi lõpetada (vt lõik 4.4). Kergete kuni mõõdukate kõrvaltoimete korral (nt 1. või 2. aste) ei ole kombinatsioonravi katkestamine üldjuhul vajalik, välja arvatud, kui patsient seda optimaalsest ravist hoolimata ei talu.

Raskete (nt 3. aste) või talumatute kõrvaltoimete korral tuleb kombinatsioonravi katkestada kuni näht leeveneb 0.-1. astme või ravigeelse seisundini.

Eeldatavalt lenvatiniibiga seotud toksilisuse (vt tabel 1) puhul tuleb nende kadumise või 0.-1. astme või ravigeelse seisundini leevendumise järel ravi jätkata vähendatud annusega vastavalt soovitudele tabelis 2.

Eeldatavalt everoliimusega seotud toksilisuse puhul tuleb ravi katkestada, vähendada annus üle ühe päeva manustatavaks või ravi lõpetada (konkreetsete kõrvaltoimete kohta vt everoliimuse ravimi omaduste kokkuvõtet).

Eeldatavalt nii lenvatiniibi kui everoliimusega seotud toksilisuse puhul tuleb enne everoliimuse annuse vähendamist vähendada lenvatiniibi annust (vt tabel 2).

Eluohtlike reaktsioonide (nt 4. aste) ilmnemisel tuleb ravi lõpetada, välja arvatud mitteeluhtlikeks peetavate laboratoorsete kõrvalekallete korral, mille puhul võib ravi kohandada sarnaselt raskete (nt 3. astme) reaktsioonidega.

Astmed põhinevad USA Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*, NCI) kõrvaltoimete terminoloogia üldistel kriteeriumitel (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Tabel 1. Lenvatiniibi annuse muutmist nõudvad kõrvaltoimused

Kõrvaltoimuse	Raskusaste	Ravi muudatus	Lenvatiniibi annuse alandamine ja ravi jätkamine
Hüpertensioon	3. aste (vaatamata optimaalsele vererõhuravile)	katkestada	leeveneb 0., 1. või 2. astmeni. Täpseid juhiseid vt lõik 4.4, tabel 3
	4. aste	lõpetada	mitte jätkata
Proteinuuria	≥ 2 g / 24 h	katkestada	taandub väärtuseni < 2 g / 24 h
Nefroosisündroom	-----	lõpetada	mitte jätkata
Neerukahjustus või -puudulikkus	3. aste	katkestada	leeveneb 0.-1. astme või ravigeelse seisundini
	4. aste*	lõpetada	mitte jätkata
Südamehäire	3. aste	katkestada	leeveneb 0.-1. astme või ravigeelse seisundini
	4. aste	lõpetada	mitte jätkata
PRES/RPLS	kõik astmed	katkestada	leevenemisel 0.-1. astmeni kaaluda jätkamist vähendatud annusega
Hepatotoksilisus	3. aste	katkestada	leeveneb 0.-1. astme või ravigeelse seisundini
	4. aste*	lõpetada	mitte jätkata
Arterite trombemboliad	kõik astmed	lõpetada	mitte jätkata

Tabel 1. Lenvatiniibi annuse muutmist nõudvad kõrvalmõjud

Kõrvalmõju	Raskusaste	Ravi muudatus	Lenvatiniibi annuse alandamine ja ravi jätkamine
Verejooksud	3. aste	katkestada	leeveneb 0.-1. astmeni
	4. aste	lõpetada	mitte jätkata
Seedetrakti mulgustus või fistul	3. aste	katkestada	leeveneb 0.-1. astme või ravigeelse seisundini
	4. aste	lõpetada	mitte jätkata
Seedetraktiväline fistul	4. aste	lõpetada	mitte jätkata
QT-intervalli pikenemine	> 500 ms	katkestada	taandub väärtuseni < 480 ms või ravigeelse väärtuseni
Kõhulahtisus	3. aste	katkestada	leeveneb 0.-1. astme või ravigeelse seisundini
	4. aste (vaatamata vastavale ravile)	lõpetada	mitte jätkata

*Mitte-eluohtlikuks peetavaid 4. astme kõrvalekaldeid analüüsitulemustes võib käsitleda tõsiste (st 3. astme) kõrvalmõjudena.

Tabel 2 Lenvatiniibi soovitatava ööpäevase annuse muutmine ^a

Annuse tase	Annus ööpäevas	Kapslite arv
Soovitatav ööpäevane annus	18 mg suu kaudu üks kord ööpäevas	Üks 10 mg kapsel ja kaks 4 mg kapslit
Annuse esmakordne vähendamine	14 mg suu kaudu üks kord ööpäevas	Üks 10 mg kapsel ja üks 4 mg kapsel
Annuse teistkordne vähendamine	10 mg suu kaudu üks kord ööpäevas	Üks 10 mg kapsel
Annuse kolmandat korda vähendamine	8 mg suu kaudu üks kord ööpäevas	Kaks 4 mg kapslit

^a: Andmed annuste kohta alla 8 mg on piiratud.

Erirühmad

Enamiku erirühmade kohta kombinatsioonravi andmed puuduvad. Järgnev teave pärineb lenvatiniibi monoterapia kliinilistest kogemustest diferentseerunud kilpnäärmevähiga patsientidel (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtte).

Kõikidel patsientidel, välja arvatud raske maksa- või neerukahjustusega patsiendid (vt allpool), tuleks alustada ravi soovitatava 18 mg lenvatiniibi ja 5 mg everoliimuse annusega üks kord ööpäevas ja seejärel annust täiendavalt kohandada olenevalt individuaalsest talutavusest.

Hüpertensiooniga patsiendid

Enne ravi alustamist lenvatiniibiga tuleb vererõhk hästi ravile allutada ja seda tuleb ravi ajal regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4). Vt ka lõik 4.8 "Muud erirühmad".

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta kombinatsioonravi andmed puuduvad. Kombinatsioonravi algannuse kohandamine maksafunktsiooni põhjal ei ole kerge (Child-Pugh A) või mõõduka (Child-Pugh B) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vajalik. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel on soovitatav lenvatiniibi algannus 10 mg üks kord ööpäevas koos everoliimuse ravimi omaduste kokkuvõttes raske maksakahjustusega patsientidele soovitatud everoliimuse annusega. Olenevalt individuaalsest talutavusest võib osutada vajalikuks annust täiendavalt kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleks kombinatsioonravi kasutada ainult juhul, kui eeldatav kasu kaalub üle terviseriski. Vt ka lõik 4.8 "Muud erirühmad".

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Algannuse kohandamine neerufunktsiooni põhjal ei ole kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel on soovitatav algannus 10 mg lenvatiniibi koos 5 mg everoliimusega üks kord ööpäevas. Olenevalt individuaalsest talutavusest võib osutada vajalikuks annust täiendavalt kohandada. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente ei ole uuritud, mistõttu neil patsientidel ei ole soovitatav lenvatiniibi kasutada. Vt ka lõik 4.8 "Muud erirühmad".

Eakad

Algannuse kohandamine vanuse põhjal ei ole vajalik. Kättesaadavad andmed patsientide kohta vanuses ≥ 75 aastat on piiratud (vt ka lõik 4.8 "Muud erirühmad").

Lapsed

Lenvatiniibi ei tohiks kasutada alla 2-aastastel lastel loomkatsetega kindlaksmääratud ohutusprobleemide tõttu (vt lõik 5.3). Lenvatiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2 kuni < 18 aastat ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Rass

Algannuse kohandamine rassi põhjal ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Andmed muu etnilise päritoluga patsientide kohta peale euroopiidsest rassist või Aasia päritoluga patsientide on piiratud (vt ka lõik 4.8 "Muud erirühmad").

Kehakaal alla 60 kg

Algannuse kohandamine kehakaalu põhjal ei ole vajalik. Andmed neerurakk-kartsinoomiga ja kehakaaluga < 60 kg patsientide kohta on piiratud (vt ka lõik 4.8 "Muud erirühmad").

Kõrge ECOG-skooriga patsiendid

Patsiente kõrge ECOG-skooriga (*Eastern Cooperative Oncology Group*) neerurakk-kartsinoomi uuringusse ei kaasatud (vt lõik 5.1). Kasu-riski suhet sellistel patsientidel ei ole uuritud.

Manustamisviis

Lenvatiniib on suukaudseks kasutamiseks. Kapsleid tuleb võtta iga päev ligikaudu samal ajal, koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Kapslid võib veega tervelt alla neelata. Hooldajad ei tohi kapslit avada, et vältida korduvat kokkupuudet kapsli sisuga.

Lenvatiniibi kapslid võib purustamata kujul panna ka väiksesse klaasi koos supilusikatäie vee või õunamahlaga ja valmistada neist suspensiooni. Kapslid tuleb vedelikku jätta vähemalt 10 minutiks. Segage neid kapsli kesta lahustamiseks vähemalt 3 minutit. Jooge suspensioon ära. Pärast joomist lisage klaasi veel sama suur kogus (üks supilusikatäis) vett või õunamahla ja loksutage paar korda klaasis ringi. Jooge ka see vedelikukogus ära.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpertensioon

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on esinenud tavaliselt varakult ravi algul tekkinud hüpertensiooni (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Enne ravi alustamist lenvatiniibiga peab vererõhk olema hästi ravile allutatud ja teadaolevalt hüpertensiivsed patsiendid peavad vähemalt 1 nädala jooksul enne ravi alustamist lenvatiniibiga saama stabiilses annuses hüpertensiivset ravi. On esinenud halvasti ravile alluva hüpertensiooniga seotud tõsiseid tüsistusi, sealhulgas aordi dissektsiooni. Lenvatiniibi annustamise katkestamise ja annuse vähendamise vajaduse vähendamiseks on tähtis hüpertensioon varakult avastada ja efektiivselt ravida. Antihüpertensiivsete ainete kasutamist tuleb alustada kohe, kui vererõhu tõus on kinnitust leidnud. Vererõhku tuleb jälgida pärast 1-nädalast ravi lenvatiniibiga ja seejärel 2 esimese kuu jooksul iga 2 nädala järel ja edaspidi kord kuus. Hüpertensiooniravi tuleb valida individuaalselt olenevalt patsiendi kliinilisest seisundist ja vastavalt ravi tavapraktikale. Varem normaalse vererõhuga patsientidel tuleb vererõhu tõusu korral alustada monoravi ühe antihüpertensiivsete ainete klassiga. Kui patsient juba kasutab antihüpertensiivset ravimit, võib kasutatava ravimi annust vajaduse korral suurendada või lisada ühe või mitu ravimit mõnest teisest antihüpertensiivsete ainete klassist. Vajaduse korral ravige hüpertensiooni vastavalt tabelis 3 esitatud soovitudele.

Tabel 3 Soovitused hüpertensiooni raviks

Vererõhu tase	Soovitavad tegevused
Süstoolne vererõhk ≥ 140 mmHg kuni < 160 mmHg või diastoolne vererõhk ≥ 90 mmHg kuni < 100 mmHg	Jätkata ravi lenvatiniibiga ja alustada hüpertensiooniravi, kui patsient seda veel ei saa, VÕI jätkata lenvatiniibravi ja suurendada kasutatava hüpertensiooniravi annust või alustada täiendavat hüpertensiooniravi
Süstoolne vererõhk ≥ 160 mmHg või diastoolne vererõhk ≥ 100 mmHg olenemata optimaalsest hüpertensiooniravist	1. Katkestada ravi lenvatiniibiga 2. Kui süstoolne vererõhk on ≤ 150 mmHg, diastoolne vererõhk on ≤ 95 mmHg ja patsient on saanud stabiilses annuses hüpertensiooniravi vähemalt 48 tundi, jätkata ravi lenvatiniibi vähendatud annusega (vt lõik 4.2)
Eluohtlikud tagajärjed (pahaloomuline hüpertensioon, neuroloogiline defitsiit või hüpertensiivne kriis)	Näidustatud on kiireloomuline sekkumine. Katkestage ravi lenvatiniibiga ja alustage sobivat ravi.

Fertiilses eas naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal lenvatiniibiga ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6). Praegu ei ole teada, kas lenvatiniib suurendab trombemboolianähtude riski kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega.

Proteинуuria

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on esinenud tavaliselt varakult ravi algul tekkinud proteinuuriat (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Uriini valgusisaldust tuleb regulaarselt jälgida. Kui uriinianalüüsi mõõteriba näitab proteinuuriat $\geq 2+$, võib osutada vajalikuks annustamine katkestada, annust kohandada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2). Lenvatiniibi kasutatavatel patsientidel on esinenud nefrootilise sündroomi juhtumeid. Nefrootilise sündroomi tekkimisel tuleb ravi lenvatiniibiga lõpetada.

Neerupuudulikkus ja neerukahjustus

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on esinenud neerukahjustust ja neerupuudulikkust (vt lõik 4.8 "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"). Esmane täheldatud riskifaktor oli seedetraktis avalduvast toksilisusest põhjustatud dehüdratsioon ja/või hüповoleemia. Seedetraktis avalduvat toksilisust tuleb aktiivselt ravida, et vähendada neerukahjustuse või -puudulikkuse tekkimise riski. Ettevaatlik tuleb olla reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavaid ravimeid saavate patsientidega, kellel võib kombinatsioonraviga kaasneda kõrgem ägeda neerupuudulikkuse risk. Võib osutada vajalikuks annustamine katkestada, annust kohandada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb lenvatiniibi algannust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Südamehäired

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on esinenud südamepuudulikkust (< 1%) ja vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemist (vt lõik 4.8 "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"). Patsiente tuleb jälgida südame dekompensatsiooni kliiniliste sümptomite või tunnuste suhtes, sest sel juhul võib osutada vajalikuks annustamine katkestada, annust kohandada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES) / pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS)

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on esinenud PRES-i (*posterior reversible encephalopathy syndrome*), mida nimetatakse ka RPLS-iks (*reversible posterior leucoencephalopathy syndrome*) (< 1%; vt lõik 4.8 "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"). PRES on neuroloogiline häire, mis võib avalduda peavalu, krampihoogude, letargia, segasuse, vaimse funktsiooni muutuste, pimeduse ja muude nägemis- või neuroloogiliste häiretena. Võib esineda kergelt kuni rasket hüpertensiooni. PRES-i diagnoos peab olema kinnitatud magnetresonantsuuringu tulemustega. Tuleb kasutada sobivaid meetmeid vererõhu kontrolli all hoidmiseks (vt lõik 4.4 „Hüpertensioon“). PRES-i tunnuste või sümptomitega patsientidel võib osutada vajalikuks annustamine katkestada, annust kohandada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Hepatotoksilisus

Lenvatiniibiga ravitud patsientidel kõige sagedamini esinenud maksaga seotud kõrvaltoimed olid alaniini aminotransferaasi taseme tõus, aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus ja vere bilirubiinitaseme tõus. Lenvatiniibiga ravitud patsientidel esines maksapuudulikkust ja ägedat hepatiiti (< 1%; vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Maksapuudulikkuse juhtumeid esines üldjuhul progresseeruvate maksa metastaasidega patsientidel. Maksafunktsiooni analüüse tuleb jälgida enne ravi alustamist ja seejärel ravi ajal 2 esimese kuu jooksul iga 2 nädala järel ja pärast seda kord kuus. Hepatotoksilisuse korral võib osutada vajalikuks annustamine katkestada, annust kohandada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb lenvatiniibi algannust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Arterite trombembooliad

Lenvatiniibiga ravitud patsientidel esines arterite trombemboolia nähte (insult, transitoorne isheemiline atakk ja müokardiinfarkt) (vt lõik 4.8 "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"). Lenvatiniibi kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel oli esinenud viimase 6 kuu jooksul arterite trombemboolia, ning seetõttu tuleb selle kasutamisel neil patsientidel olla ettevaatlik. Raviotsus tuleb teha patsiendi individuaalse kasu/riski suhte hindamise põhjal. Arteri tromboosi tekkimisel tuleb ravi lenvatiniibiga lõpetada.

Verejooksud

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete teadete kohaselt on esinenud kasvajaga seotud tõsiste, sealhulgas surmaga lõppenud verejooksude juhtumeid (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Turuletulekujärgse järelevalve käigus esines tõsiseid ja surmaga lõppenud unearteri verejookse anaplastilise kilpnäärmevähiga patsientidel sagedamini kui diferentseerunud kilpnäärmevähi või muu kasvavavormiga patsientidel. Kasvaja suurematesse veresoontesse (nt unearterisse) tungimise/infiltreerumise astet tuleb arvestada lenvatiniibravi järgse kasvaja kahanemise/nekroosiga seotud raske verejooksu tekkimise potentsiaalse riski tõttu. Mõned verejooksud tekkisid sekundaarselt

kasvaja kahanemisele ja fistli, nt trahhea-söögitoru fistli moodustumisele. Mõnel aju metastaasidega või ilma nendeta patsiendil esines surmaga lõppenud intrakraniaalse verejooksu juhtumeid. Verejookse on esinenud ka muudes piirkondades peale aju (nt trahhea, kõhuõõs, kopsud).

Verejooksu korral võib osutada vajalikuks annustamise katkestamine, annuse kohandamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2, tabel 2).

Seedetrakti perforatsioon ja fistlite moodustumine

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on esinenud seedetrakti perforatsiooni või fistuleid (vt lõik 4.8). Enamikul juhtudel tekkisid seedetrakti perforatsioon ja fistlid riskifaktoritega patsientidel, nt kellel oli olnud operatsioon või kes olid saanud kiiritusravi. Seedetrakti perforatsiooni või fistli korral võib osutada vajalikuks annustamine katkestada, annust kohandada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Seedetrakti fistlid

Patsientidel võib olla lenvatiniibravi ajal suurenenud fistlite tekkimise risk. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse käigus esines fistlite moodustumist või suurenemist teistes kehapiirkondades peale mao ja soolestiku (nt trahhea, trahhea-söögitoru, söögitoru, naha, naissuguorganite fistlid). Lisaks on esinenud pneumotooraksit koos selgete tõenditega bronhopleuraalsest fistlist või ilma. Mõnel juhul tekkisid fistul ja pneumotooraks seoses kasvaja regressiooni või nekroosiga. Soodustavateks riskiteguriteks võivad olla varasem operatsioon ja kiiritusravi. Kopsumetastaasid võivad samuti pneumotooraksi riski suurendada. Fistliga patsientidel ei tohi halvenemise vältimiseks ravi lenvatiniibiga alustada ning söögitoru ja trahhea-bronhiteede haaratuse ja mis tahes 4. astme fistli korral tuleb ravi lenvatiniibiga alatiseks lõpetada (vt lõik 4.2); annustamise katkestamise või vähendamise kohta teiste juhtude raviks on vähe teavet, kuid mõnel juhul täheldati halvenemist ning tuleb olla ettevaatlik. Lenvatiniib võib kahjustada haavade paranemist, nagu teisedki sama rühma kuuluvad ained.

QT-intervalli pikenedamine

QT/QTc-intervalli pikenedamist esines sagedamini lenvatiniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (vt lõik 4.8 "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"). Elektrokardiogramme tuleb jälgida kõikidel patsientidel, pöörates erilist tähelepanu kaasasündinud pikenedatud QT-intervalli sündroomiga, südame paispuudulikkusega, bradüarütmiatega patsientidele ja patsientidele, kes kasutavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid, sealhulgas Ia ja III klassi antiarütmikume. QT-intervalli pikenedamise korral ≥ 500 ms tuleb lenvatiniibi kasutamine peatada. QTc-intervalli pikenedamise taandumisel väärtuseni < 480 ms või ravieelse näiduni tuleks ravi jätkata lenvatiniibi vähendatud annusega.

Elektrolüütide kõrvalekalded, nt hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneseemia, suurendavad QT-intervalli pikenedamise riski, ning seetõttu tuleb kõiki patsiente enne ravi alustamist elektrolüütide kõrvalekallete suhtes jälgida ja need korrigeerida. Ravi ajal tuleb kaaluda EKG ja elektrolüütide (magneesiumi, kaaliumi ja kaltsiumi) tasemete perioodilist jälgimist. Vere kaltsiumisisaldust tuleb kontrollida vähemalt kord kuus ja lenvatiniibravi ajal vajadusel kaltsiumilangust kompenseerida. Sõltuvalt elektrolüüdimuutuste tõsidusest, EKG muutuste esinemisest ja hüpokaltseemia püsivusest tuleb lenvatiniibravi vajadusel peatada või annust korrigeerida.

Kilpnääret stimuleeriva hormooni supressiooni häire / kilpnäärmehäire

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on esinenud kilpnäärme vaegtalitlust (vt lõik 4.8 "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"). Nii enne ravi algust kui perioodiliselt ka ravi ajal lenvatiniibiga tuleb kilpnäärme tööd kontrollida. Kilpnäärme vaegtalitlust tuleb ravida vastavalt tavalisele meditsiinipraktikale, hoides kilpnäärme hormooni näitajad normaalsena.

Lenvatiniib halvendab eksogeenset kilpnäärme supressiooni (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”). Kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid stimulating hormone*, TSH) tasemeid tuleb ravi suhtes radioaktiivse joodiga refraktoorse diferentseerunud kilpnäärmevähiga patsientidel regulaarselt kontrollida ja kilpnäärme hormooni manustamist kohandada sobivate TSH-tasemete saavutamiseks olenevalt patsiendi ravi eesmärgist.

Kõhulahtisus

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on sageli esinenud kõhulahtisust, tavaliselt varakult ravi algul (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Veekaotuse vältimiseks vajab kõhulahtisus kiiret ravi. 4. astme kõhulahtisuse püsimisel vaatamata kõhulahtisuse ravile tuleb lenvatiniibravi lõpetada.

Haavade paranemise tüsistused

Lenvatiniibi toimet haavade paranemisele ei ole vormikohaselt uuritud. Lenvatiniibi kasutatavatel patsientidel on esinenud haavade halvemat paranemist. Suuremate kirurgiliste protseduuride korral tuleb kaaluda lenvatiniibravi ajutist katkestamist. Pärast suuremat kirurgilist protseduuri levatiniibravi uuesti alustamise ajastamise kohta on vähe kliinilisi kogemusi. Seetõttu tuleb pärast suuremat kirurgilist protseduuri otsustada lenvatiniibravi jätkamise üle haava piisava paranemise kliinilisest hindamisest lähtuvalt.

Erirühmad

Kättesaadavad andmed muu etnilise päritoluga patsientide kohta peale euroopiidsest rassist või Aasia päritoluga patsientide ning ≥ 75 aasta vanuste patsientide kohta on piiratud. Lenvatiniibi kasutamisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik, võttes arvesse lenvatiniibi väiksemat talutavust asiaatidel ja eakatel patsientidel (vt lõik 4.8 „Muud erirühmad“).

Lenvatiniibi kasutamise kohta kohe pärast sorafeniibi või muud vähiravi andmed puuduvad ja võib tekkida aditiivse toksilisuse risk, kui ravimite vahele ei jää piisavat väljauhteperioodi. Kliinilistes uuringutes oli minimaalne väljauhteperiood 4 nädalat.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime lenvatiniibile

Keemiaravi ravimid

Lenvatiniibi, karboplatiini ja paklitakseeli samaaegne manustamine ei mõjutanud oluliselt farmakokineetikat ühelgi neist kolmest ravimist.

Lenvatiniibi toime muudele ravimitele

CYP3A4 substraadid

Kliiniline ravimi-ravimi interaktsiooniuring (DDI) vähipatsientidel näitas, et midasolaami (mis on tundlik CYP3A ja Pgp substraat) plasmakontsentratsioonid lenvatiniibi manulusel ei muutunud. Olulist ravimi-ravimi interaktsiooni lenvatiniibi ja teiste CYP3A4/Pgp substraatide vahel seega ei oodata.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Praegu ei ole teada, kas lenvatiniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, ning seetõttu peavad suukaudseid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised kasutama lisaks barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid naistel

Naised peaksid vältima rasestumist ja kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal lenvatiniibiga ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast ravi lõppu. Praegu ei ole teada, kas lenvatiniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, ning seetõttu peavad suukaudseid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised kasutama lisaks barjäärimeetodit.

Rasedus

Lenvatiniibi kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. Lenvatiniib oli selle manustamisel rottidele ja küülikutele embrüotoksiline ja teratogeenne (vt lõik 5.3).

Lenvatiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui see on selgelt vajalik, ning pärast ema vajaduste ja lootel tekkiva riski hoolikat kaalumist.

Imetamine

Ei ole teada, kas lenvatiniib imendub rinnapiima. Lenvatiniib ja selle metaboliidid imenduvad rottide piima (vt lõik 5.3).

Riski imikutele/vastsündinutele ei saa välistada, seetõttu on lenvatiniib vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Toimed inimesele ei ole teada. Kuid rottidel, koertel ja ahvidel on täheldatud toksilisust munanditele ja munasarjadele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lenvatiniibil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele selliste kõrvaltoimete tõttu nagu väsimus ja pearinglus. Nende sümptomite tekkimisel peavad patsiendid olema autojuhtimisel või masinate kasutamisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lenvatiniibi ja everoliimuse kombinatsiooni ohutusprofiil põhineb 62 patsiendi andmetel ning iseloomustab seega ainult neerurakk-kartsinoomiga patsientidel sageli esinevaid kõrvaltoimeid. Siin lõigus esitatud kõrvaltoimeandmed pärinevad 62 neerurakk-kartsinoomiga patsiendi (vt lõik 5.1) ja 458 diferentseerunud kilpnäärmevähiga patsiendi liidetud ohutusandmetest (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõte).

Neerurakk-kartsinoomi ja diferentseerunud kilpnäärmevähiga patsiendipopulatsioonidel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed (mida esines $\geq 30\%$ patsientidest) olid kõhulahtisus (80,6%), hüpertensioon (70,1%)*, väsimus (59,7%), isu halvenemine (53,7%), kehakaalu vähenemine (52,6%)*, oksendamine (48,4%), iiveldus (45,2%), proteiinuuria (38,9%)*, suupõletik (36,9%)*, peavalu (35,8%)*, häälepuue (35,6%)*, palmoplantaarne erütrodüsesteesia (34,1%)*, perifeerne turse (33,9%) ja kõrge kolesterool (30,6%). Hüpertensioon ja proteiinuuria kalduvad ilmnema varakult lenvatiniibiga ravimise algul (vt lõik 4.4 ja 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“; tärniga tähistatud esinemissagedused pärinevad diferentseerunud kilpnäärmevähiga populatsioonist).

Tähtsaimad tõsised kõrvaltoimed olid neerupuudulikkus ja neerukahjustus (11,3%), arterite trombemboolia (3,9%)*, südamepuudulikkus (1,6%), ajuverejooks (1,6%), intrakraniaalse kasvajaga seotud verejooks (0,7%)*, PRES/RPLS (0,2%)* ja maksapuudulikkus (0,2%)* (tärniga tähistatud esinemissagedused pärinevad diferentseerunud kilpnäärmevähiga populatsioonist).

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) vähendati kõrvaltoimete tõttu annust 67,7% patsientidest, 18 patsienti (29,0%) katkestasid nende tõttu ravi. Kõige sagedasemad ($\geq 5\%$) annuse vähendamist nõudnud kõrvaltoimed olid lenvatiniibi ja everoliimusega ravitud rühmas kõhulahtisus (21,0%), trombotsütopeenia (6,5%) ning oksendamine (6,5%).

Neerurakk-kartsinoomi ja diferentseerunud kilpnäärmevähiga uuringute kõrvaltoimete tabel

Neerurakk-kartsinoomi ja diferentseerunud kilpnäärmevähiga kliiniliste uuringute kõrvaltoimed olid sarnased. Kombinatsioonravis esinesid lenvatiniibi monoteeraapiast sagedamini kilpnäärme vaegtalitus (sh kõrge kolesterool ja tugev kõhulahtisus).

Kliinilistes uuringutes täheldatud ning lenvatiniibi turuletulekujärgse kasutamise põhjal selgunud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 4.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

- väga sage ($\geq 1/10$)
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4 Lenvatiniibiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia*)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	kuseteede infektsioon		perineaalne abstsess	
Vere ja lümfisüsteemi häired	trombotsütopeenia ^a	lümfopeenia ^a	põrna infarkt	
Endokriinsüsteemi häired	hüpotüreos ^{**} , TSH tõus ^{†**}			
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpokaltseemia [†] , hüperkolesteroleemia ^b hüpokaleemia, isu vähenemine, kehakaalu langus	dehüdratsioon, hüpomagneseemia ^b		
Psühhiaatrilised häired	unetus			
Närvisüsteemi häired	pearinglus, peavalu, düsgeusia	insult	posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom, monoparees, transitoorne isheemiline atakk	
Südame häired		müokardiinfarkt ^{c,†} , südamepuudulikkus, elektrokardiogramm il QT-intervalli pikenemine, väljutusfraktsiooni langus		
Vaskulaarsed häired	verejooks ^{d,†,‡} , hüpertensioon ^{e,‡} , hüpotensioon		aordi dissektsioon ^{***}	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	häälepuue	kopsuarteri trombemboolia [†]	pneumotooraks	

Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia*)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Seedetrakti häired	kõhulahtisus ^{†,††} , seedetrakti- ja kõhuvalud [†] , oksendamine, iiveldus, suupõletik ^g , suuvalu ^h , kõhukinnisus, düspepsia, suukuivus	anaalfistul, kõhupuhitus, lipaasi aktiivsuse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine	pankreatiit	
Maksa ja sapiteede häired		aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus [†] , hüpoalbumineemia [†] , alaniini aminotransferaasi taseme tõus [†] , vere leeliselise fosfataasi taseme tõus, normist kõrvalekalduv maksatalitlus, gamma- glutamüültransferaasi taseme tõus ^k , vere bilirubiinitaseme tõus [†] , koletsüstiit	maksarakkude kahjustus / hepatiit ⁱ	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	palmoplantaarne erütrodüsesteesia, peopesa punetus, lööve, alopeetsia	hüperkeratoos		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	seljavalu, aralgia, müalgia, jäsemevalu, luu- ja lihasvalu			
Neerude ja kuseteede häired	proteinuuria [†]	neerupuudulikkus ^{j, †} , † neerufunktsiooni kahjustus [†] , vere kreatiniinitaseme tõus, vere ureeataseme tõus	nefrootiline sündroom	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus, asteenia, perifeerne turse	halb enesetunne	paranemise halvenemine ^{**} *	seedetraktivälise fistul ^k

- *: Ravimijärelevalve meditsiinisõnastik (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) versioon 17.1. Eelistatavad terminid on liigitatud sihtorgani suhtes kõige asjakohasema organsüsteemi järgi.
- ** : Need kõrvalmõjud esinevad kombinatsioonravis sagedamini kui lenvatiniibi monoterapias.
- *** : Tuvastatud lenvatiniibi turuletulekujärgse kasutamise põhjal.
- † : Sealhulgas surmaga lõppenud juhtumid.
- ‡ : Täiendavat iseloomustust vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”.

Järgmised terminid on ühendatud:

- a: Trombotsütopeenia hõlmab trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist. Lümfopeenia hõlmab lümfopeeniat ja lümfotsüütide arvu vähenemist.
- b: Hüpomagneesemia hõlmab hüpomagneesemiat ja vere magneesiumitaseme langust. Hüperkolesteroleemia hõlmab hüperkolesteroleemiat ja vere kolesteroolitaseme tõusu.
- c: Müokardiinfarkt hõlmab müokardiinfarkti ja ägedat müokardiinfarkti.
- d: Verejooks hõlmab: ninaverējooksu, verikõha, hematuuriat, põrutust, verd väljaheites, igemeverejooksu, petehhiaid, kopsuverējooksu, rektaalset verejooksu, vere sisaldumist uriinis, hematoomi, tupeverejooksu, konjunktiiivi verejooksu, hemorroidide veritsemist, intrakraniaalset kasvaja verejooksu, kõriverejooksu, ekhümoosi, suurenenud kalduvust verevalumite tekkimiseks, protseduurijärgset verejooksu, purpurit, naha veritsemist, aneurüsmi lõhkemist, arteriaalset verejooksu, silmaverējooksu, maoverējooksu, hemorraagilist gastroduodeniiti, seedetrakti verejooksu, hematomeesi, verejooksu, hemorraagilist insulti, musta väljaheidet, metrorraagiati, küünealumiku veritsemist, veririnda, postmenopausaalset verejooksu, hemorraagilist proktiiti, neerude hematoomi, põrna verejooksu, vertikaalseid küünealuseid verejookse, subarahnoidaalset verejooksu, hingetoru verejooksu, kasvaja verejooksu.
- e: Hüpertensioon hõlmab: hüpertensiooni, hüpertensiivset kriisi, diastoolse vererõhu tõusu ja vererõhu tõusu.
- f: Seedetrakti- ja kõhuvalud hõlmavad: ebamugavustunnet kõhupiirkonnas, kõhuvalu, valu alakõhus, valu ülakõhus, kõhu valulikkust, epigastrilist ebamugavustunnet ja seedetrakti valu.
- g: Suupõletik hõlmab: aftooset haavandit, suupõletikku, glossiiti, suuhaavandeid ja limaskestapõletikku.
- h: Suuvalu hõlmab: suuvalu, keelevalu ja orofarüngaalset valu.
- i: Maksarakkude kahjustus ja hepatiit hõlmab: ravimist põhjustatud maksakahjustust, maksa steatoosi ja kolestaatilist maksakahjustust.
- j: Neerupuudulikkus hõlmab: ägedat prerenaalset puudulikkust, neerupuudulikkust, ägedat neerukahjustust ja neerutuubulite nekroosi.
- k: Seedetraktiväliline fistul hõlmab väljaspool magu ja soolestikku tekkivaid fistleid, näiteks trahhea, trahhea-söögitoru, söögitoru, naissuguorganite fistleid ja naha fistleid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpertensioon (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) kirjeldati hüpertensiooni lenvatiniibi ja everoliimust saavas rühmas 41,9% patsientidel (3. või 4. astme hüpertensiooni esinemissagedus oli 12,9%) ning everoliimust saavas rühmas 10,0% patsientidel (3. või 4. astme hüpertensiooni esinemissagedus oli 2,0%). Mediaanne aeg selle ilmnemiseni oli lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 4,9 nädalat (kõik astmed) ning 6,9 nädalat (≥ 3 . aste).

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) esines hüpertensiooni (sealhulgas hüpertensiooni, hüpertensiivset kriisi, diastoolse vererõhu tõusu ja vererõhu tõusu) 72,8% lenvatiniibiga ravitud patsientidest ja 16,0% platseeboga ravitavatest patsientidest. Mediaanne aeg selle tekkimiseni lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel oli 16 päeva. 3. või kõrgema astme nähte (sealhulgas üks 4. astme näht) esines 44,4% lenvatiniibiga ravitud patsientidest võrreldes 3,8%-ga platseeboga ravitud patsientidest. Enamikul juhtudel see kadus või leevenes pärast annustamise katkestamist või annuse vähendamist, mida esines vastavalt 13,0% ja 13,4% patsientidest. 1,1% patsientidest lõpetas hüpertensiooni tõttu alatiseks ravi.

Proteinuuria (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) kirjeldati proteinuuriat lenvatiniibi ja everoliimust saavas rühmas 30,6% patsientidel (8,1% neist ≥ 3 . aste) ning everoliimust saavas rühmas 14,0% patsientidel (2,0% neist ≥ 3 . aste). Mediaanne aeg proteinuuria ilmnemiseni oli lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 6,1 nädalat (kõik astmed) ning 20,1 nädalat (≥ 3 . aste). Proteinuuria tõttu lõpetas alatiseks ravi 4,8% patsientidest.

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) esines proteinuuriat lenvatiniibi rühmas 33,7% patsientidel ja platseeborühmas 3,1% patsientidel. Mediaanne aeg selle ilmnemiseni oli 6,7 nädalat. 3. astme nähte esines lenvatiniibi rühmas 10,7% patsientidel ning neid ei esinenud platseeboga ravitud patsientidel. Enamikul juhtudel probleem kadus või leevenes pärast annuste katkestamist või vähendamist, mida esines vastavalt 16,9% ja 10,7% patsientidel. Proteinuuria tõttu lõpetas alatiseks ravi 0,8% patsientidest.

Neerupuudulikkus ja neerukahjustus (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) tekkis neerupuudulikkus lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 8,1% patsientidel; neerukahjustus tekkis 3,2% patsientidel (9,7% patsientidel ilmnis 3. astme neerupuudulikkuse või -kahjustuse juhtum). Everoliimuse monoterapia rühmas tekkis neerupuudulikkus 2,0% patsientidel (2,0% puhul 3. aste).

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) kujunes 5,0% patsientidel neerupuudulikkus ja 1,9% patsientidel neerukahjustus (3,1% patsientidel oli ≥ 3 . astme neerupuudulikkuse või -kahjustuse juhtum). Platseeborühmas tekkis neerupuudulikkus 0,8% patsientidel (0,8% puhul ≥ 3 . aste).

Südamehäired (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) kirjeldati väljutusfraktsiooni vähenemist / südamepuudulikkust lenvatiniibi ja everoliimust saavas rühmas 4,8% patsientidel (3,2% neist ≥ 3 . aste) ning everoliimust saavas rühmas 4,0% patsientidel (2,0% neist ≥ 3 . aste). Mediaanne aeg väljutusfraktsiooni vähenemise ja südamepuudulikkuse ilmnemiseni oli lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 15,7 nädalat (kõik astmed) ning 32,8 nädalat (≥ 3 . aste).

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) kirjeldati väljutusfraktsiooni vähenemist ja südamepuudulikkust lenvatiniibi rühmas 6,5% patsientidel (1,5% neist ≥ 3 . aste) ning platseeborühmas 2,3% patsientidel (mitte ühelgi neist ≥ 3 . aste).

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES) / pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS) (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) oli lenvatiniibi rühmas üks PRES-i juhtum (3. aste), mis leidis aset 18,4-nädalase ravi järel. Lenvatiniibi+everoliimuse rühmas ega everoliimuse monoterapia rühmas juhtumeid ei esinenud.

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) oli lenvatiniibi rühmas üks PRES-i juhtum (2. aste), platseeborühmas juhtumeid ei kirjeldatud.

Lenvatiniibi saanud 1166 patsiendi seas oli neli (0,3%) PRES-i juhtumit (0,3% 3. või 4. aste), kõik juhtumid taandusid ravi peatamisel või jäädaval lõpetamisel.

Hepatotoksilisus (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) oli kõige sagedamini esinenud maksaga seotud kõrvalmõju lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas maksaensüümide aktiivsuse tõus, sealhulgasalaniini aminotransferaasi (9,7%), aspartaadi aminotransferaasi (4,8%), aluselise fosfataasi (4,8%) ja bilirubiini tõus (3,2%). Mediaanne aeg maksanähtude ilmnemiseni oli lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 6,7 nädalat (kõik astmed) ning 14,2 nädalat (≥ 3 . aste). Maksaga seotud 3. või kõrgema astme nähte esines lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 3,2% patsientidel. Maksaga seotud nähtude tõttu katkestas annustamise ja vähendas annust vastavalt 1,6% ja 1,6% patsientidest ning lõpetas ravi alatiseks 3,2% patsientidest.

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) olid kõige sagedamini esinenud maksaga seotud kõrvalmõjud hüpoalbumineemia (9,6% lenvatiniibi rühmas vs 1,5% platseebo rühmas) ja maksaensüümide aktiivsuse tõus, sealhulgasalaniini aminotransferaasi tõus (7,7% lenvatiniib vs 0% platseebo), aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus (6,9% lenvatiniib vs 1,5% platseebo) ja vere bilirubiinitaseme tõus (1,9% lenvatiniib vs 0% platseebo). Mediaanne aeg maksanähtude tekkimiseni lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel oli 12,1 nädalat. Maksaga seotud 3. või kõrgema astme nähte (sealhulgas üks 5. astme maksapuudulikkuse juhtum) esines 5,4% lenvatiniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,8%-ga platseeboga ravitud patsientidest. Maksaganähtude tõttu katkestas annustamise ja vähendas annust vastavalt 4,6% ja 2,7% patsientidest ning lõpetas ravi alatiseks 0,4%.

Lenvatiniibiga ravitud 1166 patsiendist tekkis kolmel juhul (0,3%) maksapuudulikkus, mis kõik lõppesid surmaga. Üks tekkis patsiendil, kellel maksametastaase ei olnud. Ühel ilma maksametastaasideta patsiendil esines ka ägeda hepatiidi juhtum.

Arterite trombembooliad (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) kirjeldati lenvatiniibi+everoliimuse rühmas arterite trombemboolia juhtumeid 1,6% patsientidel. Mediaanne aeg selle ilmnemiseni oli 69,6 nädalat. Everoliimuse rühmas ilmnis arterite trombemboolia 6,0% patsientidel (4,0% \geq 3. aste). Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) kirjeldati arterite trombembooliat lenvatiniibi rühmas 5,4% patsientidel ja platseeborühmas 2,3% patsientidel.

Lenvatiniibi saanud 1166 patsiendi seas oli viis (0,4%) surmaga lõppenud arterite trombemboolia juhtumit (3 müokardiinfarkti ja 2 insulti).

Verejooks (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) kirjeldati verejooksu lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 38,7% patsientidel (8,1% neist \geq 3. aste). Esinemissagedusega \geq 2,0% esinesid: ninaverejooks (22,6%), hematuuria (4,8%), verevalum (3,2%), ja maoverejooks (3,2%). Mediaanne aeg esimese ilmnemiseni oli lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 10,2 nädalat (kõik astmed) ning 7,6 nädalat (\geq 3. aste). Tõsise verejooksu (ajuverejooks, maoverejooks ja veri liigeses) esinemissagedus oli 4,8%. Verejooksude tõttu lõpetas lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas ravi 3,2% patsientidest. Lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas oli üks surmaga lõppenud ajuverejooksu juhtum ning lenvatiniibi rühmas üks surmaga lõppenud intrakraniaalse verejooksu juhtum.

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) esines verejooksu lenvatiniibi rühmas 34,9% patsientidel (1,9% -l oli \geq 3. aste) ja platseeborühmas 18,3% patsientidel (3,1% -l oli \geq 3. aste). Esinemissagedus oli \geq 0,75% võrreldes platseeboga järgmistel nähtudel: ninaverejooks (11,9%), hematuuria (6,5%), põrutus (4,6%), igemete veritsemine (2,3%), veri väljaheites (2,3%), rektaalne verejooks (1,5%), hematoom (1,1%), hemorroidide veritsemine (1,1%), kõriverejooks (1,1%), täppverevalumid (1,1%) ja koljusisese kasvaja verejooks (0,8%). Selles uuringus esines 16 patsiendi seas, kes said lenvatiniibravi ja kellel olid uuringu algul kesknärvisüsteemi metastaasid, üks surmaga lõppenud intrakraniaalse verejooksu juhtum.

Mediaanne aeg nähtude esmakordse tekkimiseni lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel oli 10,1 nädalat. Tõsiste kõrvalmõjude (3,4% vs 3,8%), ravi lõpetamist põhjustanud nähtude (1,1% vs 1,5%) või annustamise katkestamist (3,4% vs 3,8%) või annuse vähendamist põhjustanud nähtude (0,4% vs 0) esinemissageduses lenvatiniibi ja platseeboga ravitud patsientidel erinevusi ei täheldatud.

Lenvatiniibiga ravitud 1166 patsiendist tekkis 2%-l patsientidest 3. või kõrgema astme verejooks, kolmel (0,3%) tekkis 4. astme verejooks ja 5 patsiendil (0,4%) tekkis 5. astme kõrvaltoime, sealhulgas arteriaalne verejooks, hemorraagiline insult, intrakraniaalne kasvaja verejooks, verirõga ja kasvaja verejooks.

Hüpokaltseemia (vt lõik 4.4 „QT-intervalli pikenemine”)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) kirjeldati hüpokaltseemiat lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 8,1% patsientidel (3,2% puhul ≥ 3 . aste) ning everoliimuse rühmas 4,0% patsientidel (mitte ühelgi ≥ 3 . aste). Mediaanne aeg hüpokaltseemia ilmnemiseni oli lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 28,3 nädalat (kõik astmed) ning 45,9 nädalat (≥ 3 . aste). Ilmnes üks 4. astme juhtum. Hüpokaltseemia tõttu ühtegi annuse vähendamise, ravi peatamise või ravi lõpetamise juhtumit ei esinenud.

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) esines hüpokaltseemiat lenvatiniibi rühmas 12,6% patsientidel, platseeborühmas juhtumeid ei olnud. Mediaanaeg selle esmakordse ilmnemiseni lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel oli 11,1 nädalat. 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimeid tekkis 5,0% lenvatiniibiga ravitud patsientidel vs 0 platseeboga ravitud patsiendil. Enamik kõrvalmõjudest kadus pärast toetavat ravi ilma annuseid katkestamata või vähendamata, nii läks vastavalt 1,5% ja 1,1% patsientidel; ühel 4. astme hüpokaltseemiaga patsiendil lõpetati ravi alatiseks.

Seedetrakti perforatsioon ja fistlite moodustumine (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) oli 1,6% mulgustusega pimesoolepõletiku juhtumitest (3. aste) lenvatiniibi+everoliimuse rühmas; lenvatiniibi või everoliimuse rühmas juhtumeid ei esinenud.

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringutes kirjeldati seedetrakti mulgustust või fistleid lenvatiniibi rühmas 1,9% patsientidel ja platseeborühmas 0,8% patsientidel.

Seedetrakti fistlid (vt lõik 4.4)

Lenvatiniibi kasutamist on seostatud fistlite tekkimisega, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudel. Fistleid muudes kehapiirkondades peale mao või soolestiku täheldati mitmesuguste näidustuste korral. Neid kõrvaltoimeid tekkis ravi jooksul erinevatel ajahetkedel alates kahest nädalast kuni rohkem kui 1 aasta möödumiseni lenvatiniibravi alustamisest, peiteaja mediaaniga ligikaudu 3 kuud alustamisest.

QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) kirjeldati lenvatiniibi+everoliimuse rühmas QTc-intervalli pikenemist enam kui 60 ms võrra 11% patsientidel. Üle 500 ms pikenenud QTc-intervalli esinemissagedus lenvatiniibi+everoliimuse rühmas oli 6%. Everoliimuse rühmas ei esinenud QTc-intervalli pikenemist üle 500 ms ega rohkem kui 60 ms võrra. Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) esines QT/QTc-intervalli pikenemist 8,8% lenvatiniibi rühma patsientidel ja 1,5% platseeborühma patsientidel. Üle 500 ms pikenenud QTc-intervalli esines 2% lenvatiniibi rühma patsientidel; platseeborühmas seda ei esinenud.

TSH tõus veres (vt lõik 4.4 „Kilpnääret stimuleeriva hormooni supressiooni häire / kilpnäärmehäire”) (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) ilmnes kilpnäärme vaegtalitus lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas 24% patsientidel ning everoliimuse rühmas 2% patsientidel. Kõik kilpnäärme vaegtalituse juhtumid lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas olid 1. või 2. astme juhtumid. Normaalse ravieelse TSH-ga patsientidel täheldati lenvatiniibi ja everoliimuse rühmas ravi ajal TSH tõusu 60,5% patsientidel, everoliimuse rühmas mitte ühelgi patsiendil.

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) oli kõigist patsientidest 88% ravieelne TSH 0,5 mÜ/l või alla selle. Normaalse ravieelse TSH-ga patsientidel täheldati ravi ajal TSH tõusu üle 0,5 mÜ/l 57% lenvatiniibirühma patsientidel ja 14% platseeborühma patsientidel.

Kõhulahtisus (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringus (vt lõik 5.1) kirjeldati kõhulahtisust lenvatiniibi+everoliimuse rühmas 80,6% patsientidel (21,0% neist ≥ 3 . aste) ja everoliimuse rühmas 34,0% patsientidel (2,0% neist ≥ 3 . aste). Mediaanaeg selle ilmnemiseni oli lenvatiniibi+everoliimuse rühmas 4,1 nädalat (kõik astmed) ja 8,1 nädalat (≥ 3 . aste). Kõhulahtisus oli kõige sagedasem ravi peatamise või annuse vähendamise põhjus ja kordus vaatamata annuse vähendamisele. Kõhulahtisuse tõttu lõpetas jäädavalt ravi üks patsient.

Diferentseerunud kilpnäärmevähi uuringus (vt Lenvima ravimi omaduste kokkuvõtet) kirjeldati kõhulahtisust lenvatiniibi rühmas 67,4% patsientidel (9,2% neist ≥ 3 . aste) ja platseeborühmas 16,8% patsientidel (mitte ühelgi neist ≥ 3 . aste).

Lapsed

Teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

Muud erirühmad

Eakad

Andmed neerurakk-kartsinoomiga patsientide kohta vanuses ≥ 75 aastat on piiratud. Diferentseerunud kilpnäärmevähiga patsientidel vanuses ≥ 75 aastat oli 3. või 4. astme hüpertensiooni, proteiinuuria, isu vähenemise ja dehüdratsiooni tekkimine aga tõenäolisem.

Sugu

Diferentseerunud kilpnäärmevähiga naistel tekkis sagedamini hüpertensiooni (sealhulgas 3. või 4. astme hüpertensiooni), proteiinuuriat ja palmoplantaarset erütrodüsesteesiat, kuid meestel tekkis sagedamini väljutusfraktsiooni langust ja seedetrakti perforatsiooni ning fistuleid.

Rahvus

Andmed neerurakk-kartsinoomiga Aasia päritolu patsientide kohta on piiratud. Diferentseerunud kilpnäärmevähiga asiaatidest patsientidel esines aga sagedamini kui europiidsest rassist patsientidel perifeerset turset, hüpertensiooni, väsimust, palmoplantaarset erütrodüsesteesiat, proteiinuuriat, trombotsütopeeniat ja kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõusu veres.

Ravieelne hüpertensioon

Diferentseerunud kilpnäärmevähi patsientidel ravieelse hüpertensiooniga esines sagedamini 3. või 4. astme kõrvaltoimetena hüpertensiooni, proteiinuuriat, kõhulahtisust ja dehüdratsiooni ning tõsisemaid dehüdratsiooni, hüpotensiooni, kopsuarteri trombemboolia juhtumeid, pahaloomulist pleuraefusiooni, kodade virvendust ja seedetrakti sümptomeid (kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine). Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel ravieelse hüpertensiooniga esines sagedamini 3. või 4. astme dehüdratsiooni, väsimust ja hüpertensiooni.

Ravieelne suhkurtõbi

Neerurakk-kartsinoomi patsientidel ravieelse suhkurtõvega esines sagedamini 3. või 4. astme hüpertensiooni, hüpertriglütserideemiat ja ägedat neerupuudulikkust.

Maksafunktsiooni kahjustus

Andmed neerurakk-kartsinoomiga ja maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud. Diferentseerunud kilpnäärmevähiga ja ravieelse maksakahjustusega patsientidel esines aga sagedamini hüpertensiooni ja palmoplantaarset erütrodüsesteesiat ning sagedamini 3. või 4. astme hüpertensiooni, asteeniat, väsimust ja hüpokaltseemiat võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

Neerufunktsiooni kahjustus

Diferentseerunud kilpnäärmevähiga patsientidel ravieelse neerukahjustusega esines sagedamini 3. või 4. astme hüpertensiooni, proteiinuuriat, väsimust, suupõletikku, perifeerset turset, trombotsütopeeniat, dehüdratsiooni, QT-intervalli pikenemist elektrokardiogrammil, hüpoteoidismi, hüponatreemiat, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõusu veres ja kopsupõletikku võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega. Neil patsientidel oli ka neerudega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus suurem ja kaldus esinema sagedamini maksaga seotud kõrvaltoimeid. Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel ravieelse neerukahjustusega esines sagedamini 3. astme väsimust.

Patsiendid kehakaaluga < 60 kg

Andmed neerurakk-kartsinoomiga ja kehakaaluga < 60 kg patsientide kohta on piiratud. Diferentseerunud kilpnäärmevähiga ja väiksema kehakaaluga (< 60 kg) patsientidel esines aga sagedamini palmoplantaarset erütrodüsesteesiat, proteiinuuriat, 3. või 4. astme hüpokaltseemiat ja hüponatreemiat ja suundumust 3. või 4. astme anoreksia tekkimisele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurimad kliiniliselt uuritud lenvatiniibi annused olid 32 mg ja 40 mg ööpäevas. Kliinilistes uuringutes esines ravimi manustamisel ka juhuslikke vigu ühekordsetes annustes 40 kuni 48 mg. Nende annuste puhul kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid hüpertensioon, iiveldus, kõhulahtisus, väsimus, suupõletik, proteiinuuria, peavalu ja palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroomi süvenemine. On esinenud ka lenvatiniibi üleannustamise juhtumeid, sealhulgas ühekordse annuse manustamisi, mis ületasid 6- kuni 10-kordselt soovitatavat ööpäevast annust. Nende juhtudega kaasnesid kõrvaltoimed, mis olid kooskõlas lenvatiniibi teadaoleva ohutusprofiiliga (s.t neeru- ja südamepuudulikkus), või kõrvaltoimeid ei tekkinud.

Spetsiaalne antidoot lenvatiniini üleannustamise puhuks puudub. Üleannustamise kahtluse korral tuleb lenvatiniibi kasutamine katkestada ja anda sobivat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE29

Toimemehhanism

Lenvatiniib on retseptor-türosiinikinaasi (RTK) inhibiitor, mis inhibeerib selektiivselt vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) retseptorite VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) ja VEGFR3 (FLT4) ning muude proangiogeensete ja onkogeense teega seotud retseptor-türosiinikinaaside, kaasa arvatud fibroblastide kasvufaktori (FGF) retseptorite FGFR1, 2, 3 ja 4, trombotsüütidest tuleneva kasvufaktori (PDGF) retseptori PDGFR α ning retseptori KIT ja RET kinaaside aktiivsust. Võrreldes kummagi ravimiga eraldi on lenvatiniibi ja everoliimuse kombinatsioonil ilmnunud suurem antiangiogeenne ja kasvajakavastane mõju; seda kinnitavad inimese endoteelirakkude vohamise, sooneseina torutekke ja VEGF-signaalide vähenemine *in vitro* ning kasvaja ruumala vähenemine inimese neerurakk-kartsinoomi hiire ksenograafi mudelites.

Kuigi seda ei ole lenvatiniibi puhul otseselt uuritud, vahendab selle toimemehhanismi hüpertensiooni suhtes arvatavalt VEGFR2 inhibeerimine veresoonte endoteeli rakkudes. Samuti, kuigi seda ei ole otseselt uuritud, vahendab proteiinuuria toimemehhanismi arvatavalt VEGFR1 ja VEGFR2 allareguleerimine glomeerulite podotsüütides.

Toimemehhanismi hüpoteetidismis suhtes ei ole täielikult välja selgitatud.

Kombinatsioonravi ajal hüperkolesteroleemia halvenemise mehhanismi ei ole otseselt uuritud ja see ei ole päris selge.

Ehkki seda ei ole otseselt uuritud, on kõhulahtisuse halvenemine kombinatsioonravi ajal eeldatavalt seotud sooletöö kahjustusega kummagi ravimi mõjumehhanismi tõttu – lenvatiniibi VEGF-i/VEGFR-i ja c-KIT-i inhibeeriva mõju ning everoliimuse mTOR/NHE3-inhibitsiooni tõttu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eraldi või koos everoliimusega manustatava lenvatiniibi ohutuse ja efektiivsuse uurimiseks mitteopereeritava kaugelearenenud või metastaatilise neerurakk-kartsinoomiga patsientidel tehti mitmekeskuseline randomiseeritud avatud uuring. Uuring koosnes annusevahemiku leidmise faasist 1b ja faasist 2. Faasi 1b kaasati 11 patsienti, kes said kombinatsioonravi 18 mg lenvatiniibi ja 5 mg everoliimusega. Faasi 2 kaasati kokku 153 patsienti, kellel oli ühe eelneva VEGF-i vastu suunatud ravi järel mitteopereeritav kaugelearenenud või metastaatiline neerurakk-kartsinoom. Kokku said 62 patsienti kombinatsioonravi lenvatiniibi ja everoliimuse soovitatava annusega. Kaasamise eelduseks oli mh histoloogiliselt kinnitatud valdavalt heledarakuline neerurakk-kartsinoom, radiograafiliselt kinnitatud kasvaja areng soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) 1.1 põhjal, üks eelnevalt läbitud VEGF-i vastu suunatud ravi ja toimetulekustaatus 0 või 1 ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skaalal.

Patsiendid randomiseeriti võrdses suhtes 3 rühma: 18 mg lenvatiniibi + 5 mg everoliimuse, 24 mg lenvatiniibi või 10 mg everoliimuse rühma. Patsiendid stratifitseeriti hemoglobiini (meestel ≤ 13 g/dl vs > 13 g/dl, naistel $\leq 11,5$ g/dl vs $> 11,5$ g/dl) ja korrigeeritud seerumi kaltsiumi (≥ 10 mg/dl vs < 10 mg/dl) põhjal. Patsiendi keskmise ööpäevaannuse mediaanväärtus kombinatsioonravi rühmas oli 13,5 mg lenvatiniibi (75,4% plaanitud 18 mg annusest) ja 4,7 mg everoliimust (93,6% plaanitud 5 mg annusest). Kombinatsioonravi rühmas oli lõplik annusetase 29% patsientidel 18 mg, 31% patsientidel 14 mg, 23% patsientidel 10 mg, 16% patsientidel 8 mg ja 2% patsientidel 4 mg.

153st randomiseeritud patsiendist olid 73% meessoost, patsientide mediaanvanus oli 61 a, 37% olid 65-aastased või vanemad, 7% olid 75-aastased või vanemad, 97% olid euroopiidsed. Siirdeid oli 95% patsientidel, mitteopereeritav kaugelearenenud haigus 5% patsientidel. Kõigi patsientide ravieelne ECOG-skoor oli 0 (55%) või 1 (45%), skoori jaotus kolmes ravirühmas oli sarnane. MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) kriteeriumite järgi olid halva prognoosiga 39% patsientidest lenvatiniibi + everoliimuse rühmas, 44% lenvatiniibi rühmas ja 38% everoliimuse rühmas. IMDC (*International mRCC Database Consortium*) kriteeriumite järgi olid halva prognoosiga 20% patsientidest lenvatiniibi + everoliimuse rühmas, 23% lenvatiniibi rühmas ja 24% everoliimuse rühmas. Mediaanaeg diagnoosist esimese annuseni oli lenvatiniibi + everoliimuse rühmas 32 kuud, lenvatiniibi rühmas 33 kuud ja everoliimuse rühmas 26 kuud. Kõik patsiendid olid eelnevalt läbinud ühe VEGF-i vastu suunatud ravi; 65% sunitiniibi, 23% pasopaniibi, 4% tivosaniibi, 3% bevatsisumaabi, 2% sorafeniibi ja 2% aksitiniibiga.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uuringuarsti hinnatud kasvaja ravivastuse põhjal progresseerumiseta elulemus (PFS) lenvatiniibi+everoliimuse rühmas vs everoliimuse rühmas ja lenvatiniibi rühmas vs everoliimuse rühmas. Teisesteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (OS) ja objektiivse ravivastuse esinemissagedus (ORR) uuringuarsti hinnangul. Kasvajaid hinnati RECIST 1.1 alusel.

Lenvatiniibi + everoliimuse rühmas leiti statistiliselt ja kliiniliselt oluline PFSi paranemine võrreldes everoliimuse rühmaga (vt tabel 5 ja joonis 1). Tagantjärele tehtud uuriv andmeanalüüs piiratud arvu patsientidega alamrühma kohta näitas positiivset mõju progresseerumiseta elulemusele sõltumata sellest, milline oli varasem VEGF-vastane ravim: kas sunitiniib (riskisuhe = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674] või muud ravimid (riskisuhe = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]). Lenvatiniibi rühmas leiti samuti PFSi paranemine võrreldes everoliimuse rühmaga. Üldine elulemus oli pikem lenvatiniibi + everoliimuse rühmas (vt tabel 5 ja joonis 2). Uuringul puudus statistiline võimsus üldelulemuse analüüsiks.

Kombinatsioonravi mõju progresseerumiseta elulemusele ja objektiivse ravivastuse esinemissagedusele kinnitas ka piltmaterjali tagantjärele tehtud tagasivaatav sõltumatu pimendatud kontroll. Lenvatiniibi + everoliimuse rühmas leiti statistiliselt ja kliiniliselt oluline PFSi paranemine võrreldes everoliimuse rühmaga. Objektiivse ravivastuse esinemissageduse tulemused olid kooskõlas uuringuarstide hinnangutega, 35,3% lenvatiniibi+everoliimuse rühmas, ühe täieliku ravivastuse ja 17 osalise ravivastusega; ühelgi katsealusel everoliimuse rühmas ei olnud objektiivne ravivastus ($P < 0,0001$) parem kui lenvatiniibi+everoliimuse rühmas.

Tabel 5 Efektiivsusega seotud tulemused neerurakk-kartsinoomi korral

	lenvatiniib 18 mg + everoliimus 5 mg (N = 51)	lenvatiniib 24 mg (N = 52)	everoliimus 10 mg (N = 50)
Progresseerumiseta elulemus^a uuringuarsti hinnangu põhjal			
Mediaanne progresseerumiseta elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik) ^b lenvatiniib + everoliimus vs everoliimus	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
<i>P</i> -väärtus lenvatiniib + everoliimus vs everoliimus	0,0005	-	-
Progresseerumiseta elulemus^a tagantjärele tehtud tagasivaatava sõltumatu kontrolli põhjal			
Mediaanne progresseerumiseta elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik) ^b lenvatiniib + everoliimus vs everoliimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
<i>P</i> -väärtus lenvatiniib + everoliimus vs everoliimus	0,003	-	-
Üldine elulemus^c			
Surmajuhumite arv, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediaanne üldine elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik) ^b lenvatiniib + everoliimus vs everoliimus	0,59 (0,36, 0,97)	-	-

Tabel 5 Efektiivsusega seotud tulemused neerurakk-kartsinoomi korral

	lenvatiiniib 18 mg + everoliimus 5 mg (N = 51)	lenvatiiniib 24 mg (N = 52)	everoliimus 10 mg (N = 50)
Objektiivse ravivastuse esinemissagedus n (%) uuringuarsti hinnangu põhjal			
Täielikke ravivastuseid	1 (2)	0	0
Osalisi ravivastuseid	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektiivse ravivastuse esinemissagedus	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabiilne haigus	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Ravivastuse kestus, kuudes, mediaan (95% usaldusvahemik)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

Kasvajaid hinnati RECIST 1.1 alusel. Andmete lõppkuupäev = 13. juuni 2014

Protsendid on arvatatud katsealuste üldarvu põhjal täisandmestikus sobivas ravirühmas.

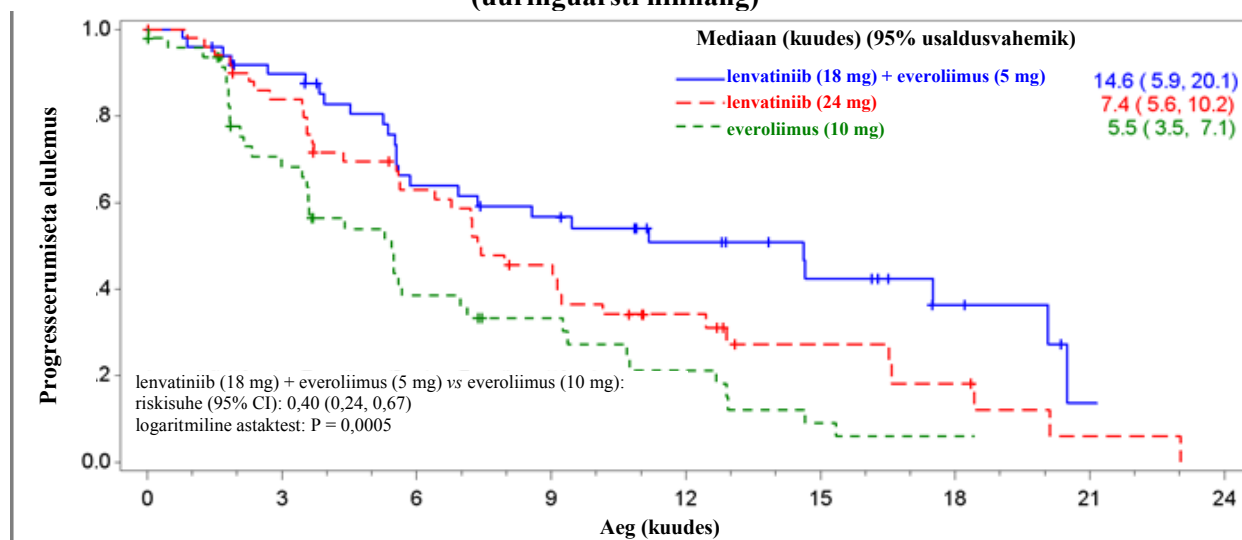
CI – usaldusvahemik, NE – mitte hinnatav

^aPunkthinnangud on saadud Kaplani-Meieri meetodil, 95% usaldusvahemikud on leitud Greenwoodi valemi abil, kasutades logaritmi-logaritmi-teisendust.

^bStratifitseeritud riskisuhe põhineb stratifitseeritud Coxi regressioonimudelil, kusjuures raviskeem on kaasmuutuja ning hemoglobiin ja korrigeeritud seerumikaltsium on kihid. Seotud juhtumite parandusteks kasutati Efroni meetodit.

^cAndmete lõppkuupäev = 31. juuli 2015

Joonis 1. Kaplani-Meieri progresseerumiseta elulemuse diagramm (uuringuarsti hinnang)



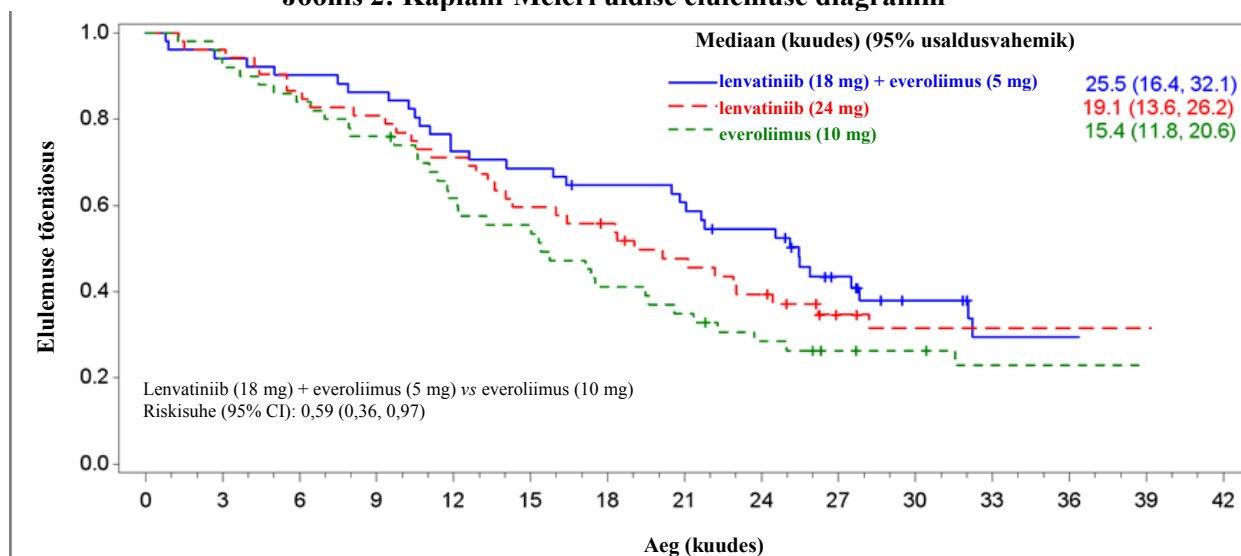
Riskiga uuringus osalejate arv:

L(18mg) + E(5mg)	51	41	27	23	16	10	5	1	0
L(24mg)	52	41	29	20	11	6	4	1	0
E(10mg)	50	29	15	11	7	3	1	0	

L(18 mg) + E(5 mg) = lenvatiiniib (18 mg) + everoliimus (5 mg); L(24 mg) = lenvatiiniib (24 mg); E(10 mg) = everoliimus (10 mg)

Andmete lõppkuupäev = 13. juuni 2014

Joonis 2: Kaplani-Meieri üldise elulemuse diagramm



Riskiga uuringus osalejate arv:

L(18mg) + E(5mg)	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
L(24mg)	52	50	45	42	37	31	28	23	19	12	7	3	2	1	0
E(10mg)	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0	0

L(18 mg) + E(5 mg) = lenvatiniib (18 mg) + everoliimus (5 mg); L(24 mg) = lenvatiniib (24 mg); E(10 mg) = everoliimus (10 mg)

Andmete lõppkuupäev = 31. juuli 2015

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama lenvatiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neerurakk-kartsinoomi ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lenvatiniibi farmakokineetilisi parameetreid on uuritud tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel ning maksakahjustusega, neerukahjustusega ja soliidtuumorigega uuringus osalejatel.

Imendumine

Lenvatiniib imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, t_{max} saavutatakse üldjuhul 1 kuni 4 tundi pärast annustamist. Toit imendumise ulatust ei mõjuta, kuid aeglustab imendumist. Tervetele täiskasvanutele koos toiduga manustamisel saavutatakse maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 2 tundi hiljem. Absoluutset biosaadavust inimestel ei ole kindlaks määratud; kuid massitasakaalu uuringu andmed näitavad, et see on ligikaudu 85%.

Jaotumine

In vitro on lenvatiniibi seondumine inimese plasmavalkudega kõrge, 98% kuni 99% (0,3...30 µg/ml, mesülaat). See seondumine tulenes põhiliselt albumiinist, vähem seondumist toimus α 1-happe glükoproteiini ja γ -globuliiniga.

In vitro oli lenvatiniibi vere- ja plasmakontsentratsioonide suhe 0,589...0,608 (0,1...10 µg/ml, mesülaat).

In vitro uuringud näitavad, et lenvatiniib on P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu BCRP substraat. Lenvatiniib ei pärsi või pärsi minimaalselt P-gp ja BCRP abil toimuvat transporti. Ei ole täheldatud ka P-gp mRNA ekspressiooni indutseerimist. Lenvatiniib ei ole OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ega BSEP substraat. Inimese maksa tsütosoolis lenvatiniib aldehüüdi oksüdaasi aktiivsust ei inhibeerinud.

Patsientidel oli esimese annuse mediaanne näiv jaotusmaht (Vz/F) 50,5 l kuni 92 l ja üldjuhul sarnane annuserühmades 3,2 mg kuni 32 mg. Analoogne mediaanne näiv jaotusmaht püsikontsentratsioonil (Vz/Fss) oli samuti üldjuhul sarnane, vahemikus 43,2 l kuni 121 l.

Biotransformatsioon

In vitro oli tsütokroom P450 3A4 valdav (> 80%) tsütokroomi isovorm, mis osales lenvatiniibi P450-vahendatud metabolismis. Kuid *in vivo* andmed näitasid, et mitte-P450 vahendatud metabolismiteed moodustasid olulise osa lenvatiniibi üldisest metabolismist. *In vivo* avaldasid seega CYP 3A4 indutseerijad ja inhibiitorid minimaalset toimet lenvatiniibi kontsentratsioonile (vt lõik 4.5).

Inimese maksa mikrosoomides leiti põhilise metaboliidina lenvatiniibi demetüülitud vorm (M2). Põhilised inimese väljaheites leiduvad metaboliidid M2' ja M3' moodustusid vastavalt M2-st ja lenvatiniibist aldehüüdi oksüdaasi toimel.

Kuni 24 tundi pärast manustamist kogutud plasmaproovides moodustas lenvatiniib plasma radiokromatogrammidest 97% radioaktiivsusest ning M2 metaboliit moodustas veel 2,5%. $AUC_{(0-\infty)}$ põhjal moodustas lenvatiniib 60% ja 64% üldisest radioaktiivsusest vastavalt plasmas ja veres.

Massitasakaalu/eritumise uuring inimestel näitas, et lenvatiniib metaboliseerub inimestel ulatuslikult. Põhiliste metabolismiteedena inimestel määrati kindlaks oksüdeerumine aldehüüdi oksüdaasi kaudu, demetüülatsioon CYP3A4 kaudu, glutatiooni konjugatsioon O-arüüli rühma eliminatsiooniga (klorofenüülrühm) ja nende metabolismiteede kombinatsioonid, millele järgnevad edasised biotransformatsioonid (nt glükuronidatsioon, glutatioonirühma hüdroolüüs, tsüsteinirühma lagunemine ning tsüsteinüülglytsiini ja tsüsteini konjugaatide molekulisene ümberkorraldus koos sellele järgnenud dimerisatsiooniga). Need *in vivo* metabolismiteed on kooskõlas *in vitro* uuringute andmetega inimese biomaterjale kasutades.

In vitro transporteriuuringud

Vt lõik "Jaotumine".

Eritumine

Plasmakontsentratsioonid vähenevad C_{max} -i järel bieksponentsiaalselt. Lenvatiniibi keskmine lõplik eksponentsiaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 28 tundi.

Pärast radiomärgistatud lenvatiniibi manustamist kuuele soliidtuumoriga patsiendile eritus vastavalt väljaheite ja uriiniga ligikaudu kaks kolmandikku ja neljandik radiomärgistusest. Metaboliit M3 oli eritistes valdav analüüt (~17% annusest) ja tähtsusetult järgmised olid M2' (~11% annusest) ja M2 (~4,4% annusest).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusega proportsionaalsus ja akumulatsioon

Soliidtuumoritega patsientidel, kellele manustati lenvatiniibi ühekordseid ja korduvaid annuseid üks kord ööpäevas, suurenes lenvatiniibi kontsentratsioon (C_{max} ja AUC) võrdeliselt manustatud annusega vahemikus 3,2 kuni 32 mg üks kord ööpäevas.

Lenvatiniib akumulatsioon püsikontsentratsioonil minimaalselt. Selles vahemikus oli mediaanne akumulatsioon indeks (Rac) 0,96 (20 mg) kuni 1,54 (6,4 mg).

Erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Lenvatiniibi farmakokineetikat pärast ühekordset 10 mg annust hinnati 6 uuringus osalejale, kellel oli kerge või mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus (vastavalt Child-Pugh A ja Child-Pugh B). 5 mg annuse kasutamist hinnati 6 raske maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejale (Child-Pugh C). Kontrollrühmas oli 8 sarnaste demograafiliste andmetega uuringus osalejat, kellele manustati 10 mg annus. Mediaanne poolväärtusaeg oli kerge, mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega ning normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel võrreldav ning oli 26 kuni 31 tundi. Uriiniga eritunud osa lenvatiniibi annusest oli kõikidel kohortidel väike (kõigil ravikohortidel < 2,16%).

Lenvatiniibi kontsentratsioon oli kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel annusega kohandatud AUC_{0-1} ja $AUC_{0-\infty}$ andmete põhjal ligikaudu 119%, 107% ja 180% normaalset. Ei ole teada, kas maksakahjustusega patsientidel on seondumises plasmavalkudega muutusi. Annustamissoovitust vt lõik 4.2.

Neerufunktsiooni kahjustus

Lenvatiniibi farmakokineetikat pärast ühekordset 24 mg annust hinnati kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (igas rühmas 6) ja võrreldi 8 terve, sarnaste demograafiliste andmetega uuringus osalejaga. Lõppstaadiumis neeruhaigusega uuringus osalejaid ei uuritud.

Lenvatiniibi kontsentratsioon $AUC_{0-\infty}$ andmete põhjal oli kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel vastavalt 101%, 90% ja 122% võrreldes normaalsete uuringus osalejatega. Ei ole teada, kas neerukahjustusega patsientidel on seondumises plasmavalkudega muutusi. Annustamissoovitust vt lõik 4.2.

Vanus, sugu, kehakaal, rass

Kuni 24 mg lenvatiniibi üks kord ööpäevas kasutanud patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal vanus, sugu, kehakaal ja rass (jaapanlased vs muud, europiidne rass vs muud) kliirensit oluliselt ei mõjutanud (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lapsi ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes (kuni 39 nädalat) põhjustas lenvatiniib toksikoloogilisi muutusi eri elundites ja kudedes seoses lenvatiniibi eeldatavate farmakoloogiliste toimetega, sealhulgas glomerulopaatiat, munandite hüpotsellulaarsust, munasarjade folliikulite atreesiat, seedetrakti muutusi, muutusi luudes, muutusi neerupealistes (rottidel ja koertel) ja arteriaalseid (arteriaalne fibrinoidne nekroos, mediaalne degeneratsioon või verejooks) kahjustusi rottidel, koertel ja makaakidel. Rottidel, koertel ja makaakidel täheldati ka transaminaaside tasemete tõusu, mis kaasnes hepatotoksilisuse nähtudega. Toksikoloogiliste muutuste pöördumist täheldati kõikidel uuritud loomaliikidel pärast 4-nädalast paranemisperioodi.

Genotoksilisus

Lenvatiniib ei olnud genotoksiline.

Kantserogeensuse uuringuid ei ole lenvatiniibiga läbi viidud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Toime hindamiseks loomade fertiilsusele ei ole lenvatiniibiga spetsiaalselt uuringuid läbi viidud. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati loomadel siiski muutusi munandites (seemnetorukeste epiteeli hüpotsellulaarsus) ja munasarjades (folliikulite atreesia) kontsentratsioonidel, mis olid 11–15-kordsed (rottil) või 0,6–7-kordsed eeldatavad kliinilised kontsentratsioonid (AUC põhjal) inimese maksimaalse talutava annuse korral. Need leiud olid 4-nädalase paranemisperioodi lõpuks pöörduvad.

Lenvatiniibi manustamine organogeneesi ajal põhjustas embrüo suremust ja teratogeensust (loote väliseid ja luustiku anomaaliaid) rottidel kontsentratsioonidel, mis olid madalamad kliinilisest kontsentratsioonist (AUC põhjal) inimese maksimaalse talutava annuse korral, ning küülikutel (loote väliseid, soolte ja luustiku anomaaliaid) keha pindala põhjal; mg/m^2 inimese maksimaalse talutava annuse korral. Need tulemused näitavad, et lenvatiniibil on teratogeenne potentsiaal, mis võib olla seotud lenvatiniibi kui antiangiogeense aine farmakoloogilise aktiivsusega.

Lenvatiniib ja selle metaboliidid imenduvad rottide piima.

Toksikoloogilised uuringud noorte loomadega

Noortel rottidel, kellel annustamist alustati 7. või 21. sünnijärgsel päeval, oli annust piiravaks toksilisuseks suurem, mida täheldati vastavalt 125 või 12 korda väiksemate annuste kasutamisel võrreldes täiskasvanud rottidel suuremuse täheldamisel kasutatud kontsentratsioonidega, mis näitas vanuse vähenedes suurenevat tundlikkust toksilisuse suhtes. Seetõttu võib suuremuse põhjuseks pidada primaarsete kaksteistsõrmiksoole kahjustustega seotud tüsistusi, millele võisid kaasa aidata ka täiendavad toksilisused veel väljaarenemata sihtelundites.

Lenvatiniibi toksilisus avaldus rohkem noorematel rottidel (kellel alustati annustamist 7. sünnijärgsel päeval) võrreldes nendega, kellel alustati annustamist 21. sünnijärgsel päeval, ning suuremust ja teatavaid toksilisusi täheldati noorematel rottidel annuse 10 mg/kg kasutamisel varem võrreldes sama annusetasemega täiskasvanud rottidega. Noortel rottidel täheldati ka kasvu aeglustumist, kehalise arengu teisest hilinemist ja farmakoloogilistest toimetest tulenevaid kahjustusi (lõikehammastel, reieluul [epifüüsi kasvuplaadil], neerudel, neerupealistes ja kaksteistsõrmiksooles).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

kaltsiumkarbonaat
mannitool
mikrokristalliline tselluloos
hüdroksüpropüülselluloos
väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
talk

Kapsli kest

hüpromelloos
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)

Trükitint

šellak
must raudoksiid (E172)
kaaliumhüdroksiid
propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüamiid-/alumiinium-/PVC-/alumiiniumblistrid, milles on 10 kapslit. Karbis on 30 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Et vältida korduvat kokkupuudet kapsli sisuga, ei tohi hooldajad kapslit avada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa
E-post: medinfo_de@eisai.net

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. august 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Eisai Manufacturing Ltd.

Mosquito Way

Hatfield

AL10 9SN

Ühendkuningriik

Or

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisplyx 4 mg kõvakapslid
Lenvatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg lenvatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1128/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kispilyx 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisplyx 4 mg kõvakapslid
Lenvatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kisplyx 10 mg kõvakapslid
Lenvatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg lenvatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1128/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kisplyx 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kisplyx 10 mg kõvakapslid
Lenvatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kispplx 4 mg kõvakapslid Kispplx 10 mg kõvakapslid

Lenvatiniib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kispplx ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kispplx'i võtmist
3. Kuidas Kispplx'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kispplx'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kispplx ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Kispplx

Kispplx on ravim, mis sisaldab toimeainena lenvatiniibi. Seda kasutatakse koos everoliimusega kaugelearenenud neeruvähi (kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom) raviks juhul, kui teine ravi (VEGF-i vastu suunatud ravi) ei ole haigust peatanud.

Kuidas Kispplx toimib

Kispplx blokeerib retseptor-türosiinikinaasideks (RTK) nimetatavaid valke, mis osalevad rakke hapniku ja toitainetega varustavate ning neil kasvada aitavate uute veresoonte arengus. Neid valke võib palju olla vähirakkudes, nende blokeerimisega võib Kispplx aeglustada vähirakkude paljunemist ja kasvaja kasvu ning aidata vähile vajalikku verevarustust katkestada.

2. Mida on vaja teada enne Kispplx'i võtmist

Ärge võtke Kispplx'i:

- kui olete lenvatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate last (vt allpool lõiku „Rasestumisvastased vahendid, rasedus ja imetamine“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kispplx'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on kõrge vererõhk
- kui olete rasestumisvõimeline naine (vt allpool lõiku „Rasestumisvastased vahendid, rasedus ja imetamine“)
- kui teil on esinenud südamehäireid või insulte

- kui teil on maksa- või neeruhäireid
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon või kiiritusravi
- kui teile on vaja teha kirurgiline protseduur. Teie arst võib katkestada Kisplyx'i kasutamise, kui teile tehakse suurem kirurgiline protseduur, sest Kisplyx võib mõjutada haavade paranemist. Pärast haavade piisavas paranemises veendumist võib ravi Kisplyx'iga uuesti alustada
- kui olete vanem kui 75-aastane
- kui olete muust rassist peale euroopiidse või aasia rassi
- kui kaalute vähem kui 60 kg
- kui teil on esinenud organismis elunditevahelisi või naha ja elundi vahelisi ebanormaalseid ühenduskanaleid (mida nimetatakse fistliteks).

Enne kui võtate Kisplyx'i, võib arst teha teile mõned vereanalüüsid, näiteks kontrollida vererõhku ning maksa- ja neerunäitajaid või mõne soola võimalikku madalat sisaldust või kilpnääret stimuleeriva hormooni kõrget sisaldust veres. Arst arutab tulemusi teiega ja otsustab, kas teile saab Kisplyx'i anda. Võite vajada lisaravi muude ravimitega või teil võidakse vähendada Kisplyx'i annust või tuleb olla eriti ettevaatlik kõrvaltoimete suurenenud riski tõttu.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Kisplyx'i võtmist nõu arstiga.

Lapsed ja noorukid

Kisplyx'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel. Kisplyx'i toimed alla 18 aasta vanustel isikutel ei ole teada.

Muud ravimid ja Kisplyx

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ravimtaimi ja ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasestumisvastased vahendid, rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Kasutage selle ravimi võtmise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast ravi lõppu väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Ärge võtke Kisplyx'i, kui soovite ravi ajal rasestuda. Põhjuseks on, et see võib teie imikut tõsiselt kahjustada.
- Kui rasestute ravi ajal Kisplyx'iga, öelge seda kohe arstile. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravi tuleks jätkata.
- Ärge imetage last, kui võtate Kisplyx'i. Ravim eritub rinnapiima ja võib teie imikut tõsiselt kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kisplyx võib tekitada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet. Vältige autojuhtimist või masinate kasutamist, kui tunnete pearinglust või väsimust.

3. Kuidas Kisplyx'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

- Kisplyx'i soovitatav ööpäevane annus on 18 mg üks kord ööpäevas (üks 10 mg kapsel ja kaks 4 mg kapslit) koos ühe 5 mg everoliimuse tabletiga üks kord ööpäevas.
- Kui teil on raskeid maksa- või neeruhäireid, on Kisplyx'i soovitatav annus 10 mg üks kord ööpäevas (üks 10 mg kapsel) koos 5 mg everoliimuse tabletiga üks kord ööpäevas.
- Kõrvaltoimete puhul, võib arst teie annust vähendada.

Selle ravimi võtmine

- Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma.
- Võtke kapslid tervelt koos veega või lahustatuna. Lahustamiseks valage väikesesse klaasi supilusikatäis vett või õunamahla ja pange kapslid purustamata kujul vedeliku sisse. Kapslid tuleb vedelikku jätta vähemalt 10 minutiks ja seejärel segada kapslite kesta lahustamiseks vähemalt 3 minutit. Jooge segu ära. Pärast joomist lisage klaasi veel sama suur kogus vett või õunamahla, loksutage ja jooge ära.
- Võtke kapsleid iga päev ligikaudu samal ajal.
- Et vältida kokkupuudet kapsli sisuga, ei tohi hooldajad kapsleid avada.

Kui kaua Kispilyx'i võtta

Tavaliselt tuleb jätkata selle ravimi kasutamist, kuni see on kasulik.

Kui te võtate Kispilyx'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Kispilyx'i rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest kohe arstile või apteekrile. Võtke ravimi pakend kaasa.

Kui te unustate Kispilyx'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

See, mida teha, kui olete unustanud oma annuse võtta, sõltub järgmise annuseni jäänud ajast.

- Kui järgmise annuseni on 12 tundi või rohkem: võtke vahele jäänud annus niipea, kui see meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Kui järgmise annuseni on vähem kui 12 tundi: jätke unustatud annus vahele. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Kui märkate mõnda järgmist tõsist kõrvaltoimet, pöörduge kohe arsti poole – võite vajada kiiresti ravi:

- ühe kehapoole tuimus- või nõrkustunne, tugev peavalu, krampihoog, segasus, kõnehäired, nägemisvõime muutused või pearinglus – need võivad olla insuldi või ajuverejooksu nähud või raske vererõhu tõusu mõju ajule;
- valu või survetunne rindkeres, käe-, selja-, kaela- või lõuavalu, õhupuudus, kiirenenud või ebaregulaarne südametegevus, kõha, huulte või sõrmede siniseks muutumine, suur väsimustunne – need võivad olla märgid südamehäirest, kopsuarteri trombist või õhu lekkimisest kopsust rinnaõõnde, mille tagajärjel ei ole kopsu õhuga täitumine võimalik;
- tugev kõhuvalu – see võib olla põhjustatud sooleseina mulgustumisest või fistlist (soolemulgustus, mis ulatub uurisena teise kehaosasse või nahale);
- must, tõrvavärvi või verine väljaheide või verikõha – need võivad olla keha sisemise verejooksu nähud;
- kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine – need võivad olla sagedad kõrvaltoimed, mis võivad muutuda tõsisteks, kui põhjustavad teil dehüdratsiooni, mis võib tekitada neerupuudulikkuse. Arst võib määrata teile ravimit nende kõrvaltoimete vähendamiseks.

Õelge kohe oma arstile, kui teil tekib mõni eelnimetatud kõrvaltoime.

Muud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kõrge või madal vererõhk
- isutus või kehakaalu langus

- iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, seedehäire
- suur väsimus- või nõrkustunne
- häälekähedus
- sääрте turse
- lööve
- suukuivus, suu valulikkus või suupõletik, imelik maitse suus
- liigese- või lihasvalu
- pearinglus
- juuste väljalangemine
- verejooks (kõige sagedamini ninaverejooksud, aga ka muud veritsused, näiteks veri uriinis, verevalumid, igemeverejooks või sooleseina veritsemine)
- unehäired
- uriini kõrge valgusisaldus ja kuseteede nakkused (urineerimise sagenemine ja valu urineerimisel)
- peavalu, seljavalu
- käe- ja jalanaha punetus, valulikkus ja turse (käte-jalgade sündroom)
- muutused vere kaaliumi- ja kaltsiumisisalduses (langus) ning kolesterooli- ja türeotropiinisalduses (tõus)
- kilpnäärme alatalitus (väsimus, kehakaalu suurenemine, kõhukinnisus, külmatunne, kuiv nahk)
- vereliistakute arvu vähenemine, mis võib põhjustada verevalumeid ja raskusi haavade paranemisel

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- kehavedelike kaotus (dehüdratsioon)
- südamepekslemine
- nahakuivus, naha paksenemine ja kihelus
- paisumistunne või gaas sooltes
- südamehäired või trombid kopsuarterites (hingamisraskus, valu rindkeres) või muudes elundites
- halb enesetunne
- insult
- sapipõiepõletik
- anaalfistul (pära- ja ümbritseva naha vahel moodustuv väike kanal)
- muutused maksaensüümides, vere valgeliblesisalduses (madal) ning vere magneesiumisisalduses (madal)
- muutused neerunäitajates ja neerupuudulikkus
- lipaasi ja amülaasi (seedimises osalevad ensüümid) aktiivsuse suurenemine

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- valulik infektsioon või ärritus pära- ümbruses
- miniinsult
- maksakahjustus
- tugev valu vasakul pool ülakõhus, millega võivad kaasneda palavik, külmavärinad, iiveldus ja oksendamine
- pankreasepõletik
- haavade paranemise probleemid
- tugev selja-, rinna- või kõhuvalu seoses aordi seina rebenemise ja sisemise verejooksuga

Teadmata (järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud pärast lenvatiniibi turuletulekut, kuid nende esinemissagedus ei ole teada)

- teist tüüpi fistlid (ebanormaalne ühenduskanal organismi elundite vahel või naha ja all asuva struktuuri, näiteks kõri ja hingamistee vahel). Sümptomid sõltuvad fistli asukohast. Uute või ebatavaliste sümptomite tekkimisel, näiteks neelamisel kõhima hakkamisel, pidage nõu arstiga.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kisplyx'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast tähist EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kisplyx sisaldab

- Toimeaine on lenvatiniib.
 - Kisplyx 4 mg kõvakapslid: üks kõvakapsel sisaldab 4 mg lenvatiniibi (mesilaadina).
 - Kisplyx 10 mg kõvakapslid: üks kõvakapsel sisaldab 10 mg lenvatiniibi (mesilaadina).
- Teised koostisosad on kaltsiumkarbonaat, mannitool, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, talk. Kapslikest sisaldab hüpromelloosi, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172). Trükitint sisaldab šellakit, musta raudoksiidi (E172), kaaliumhüdroksiidi, propüleenglükooli.

Kuidas Kisplyx välja näeb ja pakendi sisu

- Kisplyx 4 mg kõvakapsel: kollakaspunase keha ja kollakaspunase kaanega, ligikaudu 14,3 mm pikkune, kaanel musta tindiga märgistus „C” ja kehal „LENV 4 mg”.
- Kisplyx 10 mg kõvakapsel: kollase keha ja kollakaspunase kaanega, ligikaudu 14,3 mm pikkune, kaanel musta tindiga märgistus „C” ja kehal „LENV 10 mg”.
- Polüamiid-/alumiinium-/PVC-blistrid läbisurutava alumiiniumfooliumist kattega pakendites, milles on 30 kapslit.

Müügiloa hoidja

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa
E-post: medinfo_de@eisai.net

Tootja

Eisai Manufacturing Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Ühendkuningriik.

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

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

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

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.