

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LENVIMA 4 mg kapseli, kova
LENVIMA 10 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

LENVIMA 4 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää lenvatinibimesilaattia vastaten 4 mg lenvatinibia.

LENVIMA 10 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää lenvatinibimesilaattia vastaten 10 mg lenvatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

LENVIMA 4 mg kapseli, kova

Kellertävän punainen runko ja kellertävän punainen hattu. Pituus on noin 14,3 mm. Hattuun on merkitty mustalla musteella ”C” ja runkoon ”LENV 4 mg”.

LENVIMA 10 mg kapseli, kova

Keltainen runko ja kellertävän punainen hattu. Pituus on noin 14,3 mm. Hattuun on merkitty mustalla musteella ”C” ja runkoon ”LENV 10 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Erilaistunut kilpirauhaskarsinoma (DTC)

LENVIMA monoterapiana on tarkoitettu etenevän, paikallisesti pitkälle edenneen tai metastaattisen, erilaistuneen (papillaarinen/folikulaarinen/hürthle-solu) radiojodihoidolle resistentin kilpirauhaskarsinoman hoitoon aikuisilla potilailla.

Hepatosellulaarinen karsinoma (HCC)

LENVIMA monoterapiana on tarkoitettu edenneen tai ei-resektoitavissa olevan heptosellulaarisen karsinoman (HCC) hoitoon aikuisilla potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet systeemistä hoitoa (ks. kohta 5.1).

Endometriumkarsinoma (EC)

LENVIMA yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa on tarkoitettu edenneen tai uusiutuneen endometriumkarsinoman (EC) hoitoon aikuisilla potilailla, joiden tauti on edennyt aiemmin missä tahansa tilanteessa annetun platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen ja jotka eivät sovellu saamaan kuratiivista leikkaus- tai sädehoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

LENVIMA-hoidon tulee aloittaa ja sitä tulee valvoa terveydenhuollon ammattilaisen, jolla on kokemusta syöpähoidoista.

Pahoinvointiin, oksenteluun ja ripuliin tulee antaa optimaalista lääketieteellistä hoitoa ennen kuin lenvatinibihoito keskeytetään tai annostusta pienennetään. Maha-suolikanavan toksisuutta on hoidettava aktiivisesti munuaisten toiminnan heikkenemisen tai vajaatoiminnan riskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Annostus

Jos potilas unohtaa annoksen eikä ota sitä 12 tunnin sisällä, annos jätetään väliin ja seuraava annos otetaan tavalliseen ottamisaikaan.

Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin kliinistä hyötyä havaitaan tai kunnes esiintyy toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Erilaistunut kilpirauhassyöpä (DTC)

Lenvatinibin suositeltu vuorokausiannos on 24 mg (kaksi 10 mg:n kapselia ja yksi 4 mg:n kapseli) kerran päivässä. Vuorokausiannosta säädetään tarvittaessa annosta ja toksisuutta koskevan hallintasuunnitelman mukaisesti.

Annoksen säätäminen ja hoidon lopettaminen (DTC)

Haittavaikutusten hallinta saattaa vaatia lenvatinibihoidon keskeyttämistä, annoksen muuttamista tai lenvatinibihoidon lopettamista (ks. kohta 4.4). Lievät tai keskivaikkeat (asteen 1 tai 2) haittavaikutukset eivät yleensä edellytä lenvatinibihoidon keskeyttämistä, paitsi jos ne ovat optimaalisesta hoidosta huolimatta sietämättömiä potilaalle. Vaikea-asteiset (asteen 3) tai sietämättömät haittavaikutukset edellyttävät lenvatinibihoidon keskeyttämistä siihen saakka, kunnes vaikutukset lieventyvät asteeseen 0 tai 1 tai lähtötilanteen tasolle.

Lenvatinibiin liittyvät toksisuudet (ks. taulukko 4): Haittavaikutuksen hävittyä tai lievennyttyä asteeseen 0 tai 1 tai lähtötilanteen tasolle hoitoa tulee jatkaa pienennetyllä lenvatinibiannoksella taulukon 1 suosituksen mukaisesti.

Annostaso	Vuorokausiannos	Kapselien määrä
Suosittelut vuorokausiannos	24 mg suun kautta kerran päivässä	Kaksi 10 mg:n kapselia + yksi 4 mg:n kapseli
Ensimmäinen annoksen pienennys	20 mg suun kautta kerran päivässä	Kaksi 10 mg:n kapselia
Toinen annoksen pienennys	14 mg suun kautta kerran päivässä	Yksi 10 mg:n kapseli + yksi 4 mg:n kapseli
Kolmas annoksen pienennys	10 mg suun kautta kerran päivässä	Yksi 10 mg:n kapseli
^a	Tämän jälkeiset annosten pienennykset on harkittava potilaskohtaisesti, sillä alle 10 mg:n annoksia koskevat tiedot ovat rajallisia.	

Hoito on lopetettava, jos hengenvaarallisia (asteen 4) haittavaikutuksia esiintyy, lukuun ottamatta tapauksia, joissa poikkeavien laboratorioarvojen ei katsota aiheuttavan hengenvaaraa, jolloin ne täytyy hoitaa vaikeina (esim. asteen 3) haittavaikutuksina.

Hepatosellulaarinen karsinoma

Lenvatinibin suositeltu vuorokausiannos on 8 mg (kaksi 4 mg:n kapselia) kerran vuorokaudessa potilailla, jotka painavat alle 60 kg, ja 12 mg (kolme 4 mg:n kapselia) kerran vuorokaudessa potilailla, jotka painavat vähintään 60 kg. Annoksen muutokset perustuvat vain havaittuihin toksisuuksiin eivätkä painon muutoksiin hoidon aikana. Vuorokausiannosta on muutettava tarpeen mukaan annosta ja toksisuutta koskevan suunnitelman mukaisesti.

Annoksen säätäminen ja hoidon lopettaminen (HCC)

Joidenkin haittavaikutusten hoito voi edellyttää hoidon keskeytystä, annoksen muuttamista tai lenvatinibihoidon lopettamista. Lievät tai keskivaikeat haittavaikutukset (esim. aste 1 tai 2) eivät yleensä edellytä lenvatinibihoidon keskeyttämistä, ellei hoito ole huonosti siedettyä optimaalisesta hallinnasta huolimatta. Ks. lenvatinibiin liittyvät toksisuudet taulukosta 4. Tarkempia tietoja seurannasta, annoksen säätämisestä ja hoidon lopettamisesta on annettu taulukossa 2.

Taulukko 2 HCC-potilaiden annoksen säätäminen suositellusta lenvatinibin vuorokausiannoksesta			
Aloituserä		Paino \geq 60 kg 12 mg (kolme 4 mg:n kapselia suun kautta kerran vuorokaudessa)	Paino < 60 kg 8 mg (kaksi 4 mg:n kapselia suun kautta kerran vuorokaudessa)
Jatkuvat ja ei-siedettävät asteen 2 tai 3 toksisuudet^a			
Haittavaikutus	Muutos	Säädetty annos^b (paino \geq 60 kg)	Säädetty annos^b (paino < 60 kg)
Ilmaantuu ensimmäisen kerran ^c	Keskeytä hoito, kunnes lieventynyt asteeseen 0–1 tai lähtötasoon ^d	8 mg (kaksi 4 mg:n kapselia suun kautta kerran vuorokaudessa)	4 mg (yksi 4 mg:n kapseli) suun kautta kerran vuorokaudessa
Ilmaantuu toisen kerran (sama reaktio tai uusi reaktio)	Keskeytä hoito, kunnes lieventynyt asteeseen 0–1 tai lähtötasoon ^d	4 mg (yksi 4 mg:n kapseli) suun kautta kerran vuorokaudessa	4 mg (yksi 4 mg:n kapseli) suun kautta joka toinen päivä
Ilmaantuu kolmannen kerran (sama reaktio tai uusi reaktio)	Keskeytä hoito, kunnes lieventynyt asteeseen 0–1 tai lähtötasoon ^d	4 mg (yksi 4 mg:n kapseli) suun kautta joka toinen päivä	Lopeta hoito
Hengenvaaralliset toksisuudet (aste 4): lopeta hoito^e			
a. Aloita lääketieteellinen pahoinvoinnin, oksentelun tai ripulin hoito ennen hoidon keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä.			
b. Pienennä annosta peräkkäin aiemman annostason (12 mg, 8 mg, 4 mg tai 4 mg joka toinen päivä) perusteella.			
c. Hematologinen toksisuus tai proteinuria: annosta ei tarvitse muuttaa ensimmäisen esiintymän perusteella.			
d. Hematologisen toksisuuden kohdalla annostus voidaan aloittaa uudelleen, kun oireet ovat palautuneet asteeseen 2; proteinurian kohdalla hoitoa voidaan jatkaa, kun proteinuria on alle 2 g / vrk.			
e. Poissulkien laboratoriokokeiden poikkeavuudet, joiden katsotaan olevan muita kuin hengenvaarallisia, mikä on hoidettava asteena 3.			

Haittavaikutusten asteet perustuvat NCI:n (National Cancer Institute) CTCAE-luokitukseen (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Endometriumkarsinoma (EC)

Suosittelun LENVIMA-annos on 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa, jota annetaan joko 200 mg kolmen viikon välein tai 400 mg kuuden viikon välein 30 minuutin kestoisena laskimoinfuusiona. Yhdistelmähoitoa jatketaan, kunnes ei hyväksyttävissä olevaa toksisuutta ilmenee tai kunnes tauti etenee (ks. kohta 5.1).

Ks. lisätietoja annostuksesta pembrolitsumabin valmisteyhteenvedosta.

Annoksen säätäminen ja hoidon lopettaminen endometriumkarsinoomassa

Ks. lenvatinibiin liittyvät toksisuudet taulukosta 4. Kun LENVIMA-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa, keskeytä LENVIMA-hoito, pienennä annosta tai lopeta LENVIMA-hoito tarpeen mukaan (ks. taulukko 3). Keskeytä tai lopeta pembrolitsumabihoito pembrolitsumabin valmisteyhteenvedon ohjeiden mukaisesti. Pembrolitsumabiannoksen pienentämistä ei suositella.

Taulukko 3 EC-potilaiden annoksen säätäminen suositellusta lenvatinibin vuorokausiannoksesta^a		
Aloituserä yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa		20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa (kaksi 10 mg:n kapselia)
Jatkuvat ja ei-siedettävät asteen 2 tai 3 toksisuudet		
Haittavaikutus	Muutos	Säädetty annos
Ilmaantuu ensimmäisen kerran	Keskeytä hoito, kunnes lieventynyt asteeseen 0–1 tai lähtötasoon	14 mg suun kautta kerran vuorokaudessa (yksi 10 mg:n kapseli + yksi 4 mg:n kapseli)
Ilmaantuu toisen kerran (sama reaktio tai uusi reaktio)	Keskeytä hoito, kunnes lieventynyt asteeseen 0–1 tai lähtötasoon	10 mg suun kautta kerran vuorokaudessa (yksi 10 mg:n kapseli)
Ilmaantuu kolmannen kerran (sama reaktio tai uusi reaktio)	Keskeytä hoito, kunnes lieventynyt asteeseen 0–1 tai lähtötasoon	8 mg suun kautta kerran vuorokaudessa (kaksi 4 mg:n kapselia)
Hengenvaaralliset toksisuudet (aste 4): lopeta hoito^b		
^a Vain vähän tietoja on saatavilla alle 8 mg:n annoksista.		
^b Hoito on lopetettava, jos haittavaikutukset ovat hengenvaarallisia (esim. aste 4), lukuun ottamatta laboratoriotestien poikkeamia, joita ei pidetä henkeä uhkaavina, jolloin ne on hoidettava vaikeina (esim. asteen 3) haittavaikutuksina.		

Taulukko 4 Haittavaikutukset, jotka edellyttävät lenvatinibiannoksen säätämistä			
Haittavaikutus	Vaikeusaste	Toimenpide	Annoksen pienennys ja lenvatinibihoito uudelleen aloitus
Hypertensio	Aste 3 (optimaalisesta verenpaine-lääkityksestä huolimatta)	Hoidon keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0, 1 tai 2. Ks. tarkat ohjeet taulukosta 5 kohdassa 4.4.
	Aste 4	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
Proteinuria	≥ 2 g / 24 h	Hoidon keskeytys	Lieventyessä alle 2 g:aan / 24 h.

Taulukko 4 Haittavaikutukset, jotka edellyttävät lenvatinibiannoksen säätämistä			
Haittavaikutus	Vaikeusaste	Toimenpide	Annoksen pienennys ja lenvatinibiannoksen uudelleen aloitus
Nefroottinen oireyhtymä	-----	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
Munuaisten toiminnan heikkeneminen tai vajaatoiminta	Aste 3	Hoidon keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0–1 tai lähtötilanteen tasolle.
	Aste 4*	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
Sydämen toimintahäiriöt	Aste 3	Hoidon keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0–1 tai lähtötilanteen tasolle.
	Aste 4	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) / reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS)	Mikä tahansa vaikeusaste	Hoidon keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0–1 harkitse uudelleen aloitusta pienennetyllä annoksella.
Maksatoksisuus	Aste 3	Hoidon keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0–1 tai lähtötilanteen tasolle.
	Aste 4*	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
Valtimo-tromboemoliat	Mikä tahansa vaikeusaste	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
Verenvuoto	Aste 3	Hoidon keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0–1.
	Aste 4	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
Maha-suolikanavan puhkeama tai fisteli	Aste 3	Hoidon keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0–1 tai lähtötilanteen tasolle.
	Aste 4	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
Muulla kuin maha-suolikanavassa oleva fisteli	Aste 4	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
QT-ajan pidentymä	> 500 ms	Hoidon keskeytys	Lieventyessä < 480 ms:iin tai lähtötilanteen tasolle.
Ripuli	Aste 3	Hoidon keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0–1 tai lähtötilanteen tasolle.
	Aste 4 (lääketieteellisestä hoidosta huolimatta)	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
* Asteen 4 laboratoriotulosten poikkeamia, joita ei pidetä henkeä uhkaavina, voidaan hoitaa vaikeina (esim. asteen 3) haittavaikutuksina.			

Erityisryhmät

DTC

Potilailla, jotka ovat ≥ 75 -vuotiaita, rodultaan aasialaisia, joilla on lisäsairauksia (esim. hypertensio ja maksan tai munuaisten vajaatoiminta) tai jotka painavat alle 60 kg, vaikuttaa olevan alentunut

sietokyky lenvatinibille (ks. kohta 4.8). Kaikilla paitsi vaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. alla olevat kohdat) hoito tulee aloittaa 24 mg:n suositusannoksella, minkä jälkeen annosta säädetään yksilöllisen siedettävyyden perusteella.

HCC

Potilailla, jotka ovat ≥ 75 -vuotiaita, rodultaan valkoisia tai sukupuoleltaan naisia tai joiden maksan vajaatoiminta on pahempi lähtötilanteessa (Child-Pugh A-pisteet 6 verrattuna pisteisiin 5), vaikuttaa olevan alentunut sietokyky lenvatinibille.

Niiden HCC-potilaiden, joilla ei ole keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, tulee aloittaa hoito suositellulla aloitusannoksella 8 mg (kaksi 4 mg:n kapselia), kun potilaan paino on < 60 kg, ja annoksella 12 mg (kolme 4 mg:n kapselia), kun potilaan paino on ≥ 60 kg, minkä jälkeen annosta säädetään yksilöllisen siedettävyyden perusteella.

Hypertensiota sairastavat potilaat

Verenpaineen on oltava hyvin hallinnassa ennen lenvatinibihoitoa, ja sitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

DTC

Aloitusannoksen muuttaminen maksan toiminnan perusteella ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh A) tai keskivaikea (Child-Pugh B) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 14 mg kerran päivässä. Annosta voi tämän jälkeen olla tarpeen säätää yksilöllisen sietokyvyn mukaan. Ks. myös kohta 4.8.

HCC

HCC-tutkimukseen osallistuneissa potilasryhmissä annosta ei ollut tarpeen muuttaa maksan toiminnan perusteella, kun potilaalla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A). Saatavilla olevat hyvin niukat tiedot eivät riitä annossuosituksen muodostamiseen HCC-potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B). Näiden potilaiden tarkka turvallisuuden seuranta on suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Lenvatinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C), eikä sitä suositella käytettäväksi näille potilaille.

EC

Lenvatinibin käytöstä yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on rajallisesti tietoa. Yhdistelmähoidon aloitusannoksen muuttaminen maksan toiminnan perusteella ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh-asteikolla A) tai keskivaikea (Child-Pugh-asteikolla B) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-asteikolla C) sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 10 mg kerran päivässä. Ks. pembrolitsumabin valmisteyhteenvedosta tietoja annostuksesta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annosta voi tämän jälkeen olla tarpeen säätää yksilöllisen sietokyvyn mukaan.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

DTC

Aloitusannoksen muuttaminen munuaisten toiminnan perusteella ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 14 mg kerran päivässä. Annosta voi tämän jälkeen olla tarpeen säätää yksilöllisen sietokyvyn mukaan. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita ei ole tutkittu, minkä vuoksi lenvatinibia ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.8).

HCC

Annosta ei ole tarpeen muuttaa munuaisten toiminnan perusteella potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Saatavilla olevat tiedot eivät riitä annossuosituksen muodostamiseen HCC-potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

EC

Aloitusannoksen muuttaminen munuaisten toiminnan perusteella ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 10 mg kerran päivässä. Ks. pembrolitsumabin valmisteyhteenvedosta tietoja annostuksesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annosta voi tämän jälkeen olla tarpeen säätää yksilöllisen sietokyvyn mukaan. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita ei ole tutkittu, minkä vuoksi lenvatinibia ei suositella näille potilaille.

lääkkäät potilaat

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella. Käytöstä ≥ 75 -vuotiailla potilaille on rajallisesti tietoa (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Lenvatinibia ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille eläintutkimuksissa havaittujen turvallisuusongelmien vuoksi (ks. kohta 5.3). Lenvatinibin turvallisuutta ja tehoa 2 - alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Tietoja ei ole saatavilla.

Rotu

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa rodun perusteella (ks. kohta 5.2). Käytöstä rodultaan muille kuin valkoihoisille tai aasialaisille potilaille on rajallisesti tietoa (ks. kohta 4.8).

Antotapa

Suun kautta. Kapselit tulee ottaa suurin piirtein samaan aikaan joka päivä ruoan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2). Hoitajien ei pidä avata kapselia, jotta he välttyvät toistuvasta altistuksesta kapselin sisällölle.

Lenvatinibikapselit voidaan niellä kokonaisina veden kanssa tai ne voidaan antaa suspensiona liuottamalla kokonainen kapseli tai kokonaiset kapselit veteen, omenamehuun tai maitoon. Suspensio voidaan antaa suun kautta tai ravitsemusletkun kautta. Jos suspensio annetaan ravitsemusletkun kautta, se on valmistettava veteen (ks. kohta 6.6, Suspension valmistus ja anto).

Jos lenvatinibisuspensiota ei käytetä valmistusajankohtana, sitä voidaan säilyttää peitettyssä astiassa kylmässä 2–8 °C:ssa enintään 24 tuntia. Kun suspensio otetaan jääkaapista, sitä on ravisteltava noin 30 sekunnin ajan ennen käyttöä. Jos suspensiota ei anneta 24 tunnin kuluessa, se on hävitettävä.

Käyttö yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa, ks. pembrolitsumabin valmisteyhteenvedo.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Imetyks, ks. kohta 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypertensio

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu hypertensiota, jota on yleensä esiintynyt hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.8). Verenpaineen on oltava hyvin hallinnassa ennen lenvatinibihoitoa, ja jos potilaalla tiedetään olevan verenpainetta, potilasta on hoidettava vakiintuneella verenpainelääkeannoksella vähintään 1 viikon ajan ennen lenvatinibihoitoa. Vakavia huonossa hoitotasapainossa olevan hypertension aiheuttamia komplikaatioita, mukaan lukien aortan dissekaatioita, on raportoitu. Hypertension varhainen havaitseminen ja tehokas hoito ovat tärkeitä, jotta lenvatinibihoiton keskeytysten ja annostuksen pienennysten tarve voidaan minimoida. Verenpainelääkitys on aloitettava niin pian kuin verenpaineen nousu on varmistettu. Verenpaine tulee mitata, kun lenvatinibihoitoa on kulunut 1 viikko, ja sen jälkeen 2 viikon välein ensimmäisten 2 kuukauden ajan, ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa. Verenpainelääkityksen valinta on tehtävä yksilöllisesti potilaan kliinisten olosuhteiden mukaan ja tavanomaista lääketieteellistä hoitoa noudattamalla. Aiemmin normotensiivisten potilaiden monoterapia yhdellä antihypertensiolääkkeiden luokalla on aloitettava kun kohonnut verenpaine havaitaan. Antihypertensiovalmistetta jo saavien potilaiden nykyistä lääkettä voidaan lisätä, jos se on asianmukaista, tai hoitoon on lisättävä yksi tai useampi eri luokan hypertensiolääke. Hoida hypertensiota tarvittaessa taulukon 5 suositusten mukaisesti.

Taulukko 5 Hypertension suositeltu hoito	
Verenpaine	Suosittelut toimenpiteet
Systolinen verenpaine ≥ 140 - < 160 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 90 - < 100 mmHg	Jatka lenvatinibihoitoa ja aloita hypertensiolääkitys, ellei sitä ole jo aloitettu. TAI Jatka lenvatinibihoitoa ja suurena nykyisen hypertensiolääkkeen annosta tai aloita ylimääräinen hypertensiolääkitys.
Systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg optimaalisesta hypertensiolääkityksestä huolimatta	1. Keskeytä lenvatinibihoito. 2. Kun systolinen verenpaine on ≤ 150 mmHg, diastolinen verenpaine ≤ 95 mmHg ja potilas on saanut hypertensiolääkitystä stabiilina annoksena vähintään 48 tunnin ajan, jatka lenvatinibihoitoa pienennetyllä annoksella (ks. kohta 4.2).
Hengenvaaralliset seuraukset (pahanlaatuinen hypertensio, neurologiset puutosoireet tai hypertensiivinen kriisi)	Pikainen interventio on tarpeen. Lopeta lenvatinibihoito ja aloita asianmukainen lääketieteellinen hoito.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen lenvatinibihoiton aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Proteinuria

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu proteinuriaa, jota on yleensä esiintynyt hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.8). Virtsan proteiinipitoisuus tulee mitata säännöllisesti. Jos proteinuria on virtsan liuskatestillä mitattuna $\geq 2+$, hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon

lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Lenvatinibia käyttävillä potilailla on raportoitu nefrootista oireyhtymää. Lenvatinibihoito on lopetettava nefrootisen oireyhtymän tapauksessa.

Maksatoksisuus

Yleisimmin raportoidut maksaan liittyvät haittavaikutukset lenvatinibihoitoa saavilla DTC-potilailla olivat alaniiniaminotransferaasi (ALT)-, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)- ja veren bilirubiiniarvojen kohoaminen. Lenvatinibihoitoa saavilla DTC-potilailla on raportoitu maksan vajaatoimintaa ja akuuttia maksatulehdusta (< 1 %; ks. kohta 4.8). Raportit maksan vajaatoiminnasta koskivat yleensä potilaita, joilla oli etenevä metastaattinen maksasairaus.

REFLECT-tutkimuksessa lenvatinibihoitoa saaneilla HCC-potilailla maksaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten maksan enkefalopatiaa ja maksan vajaatoimintaa (mukaan lukien kuolemaan johtaneita reaktioita) ilmoitettiin enemmän (ks. kohta 4.8) verrattuna sorafenibillä hoidettuihin potilaisiin. Potilailla, joilla oli vaikeampi maksan vajaatoiminta ja/tai suurempi maksan kasvainkuorma lähtötilanteessa, oli suurempi vaara maksan enkefalopatian ja maksan vajaatoiminnan ilmenemiseen. Maksan enkefalopatiaa ilmeni useammin myös vähintään 75-vuotiailla potilailla. Noin puolet maksan vajaatoiminnan tapauksista ja kolmannes maksan enkefalopatian tapauksista ilmoitettiin potilailla, joiden sairaus oli edennyt.

Tiedot HCC-potilaista, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B), ovat hyvin niukkoja, eikä tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavista HCC-potilaista ole. Koska lenvatinibi eliminoituu pääasiassa maksametabolian kautta, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksen oletetaan olevan suurempi.

Yleisimmin raportoidut maksaan liittyvät haittavaikutukset lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saavilla EC-potilailla olivat alaniiniaminotransferaasi (ALAT)- ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvojen kohoaminen. Lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saavilla EC-potilailla on raportoitu maksan vajaatoimintaa ja maksatulehdusta (< 1 %; ks. kohta 4.8).

Tarkka turvallisuuden seuranta on suositeltavaa, kun potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista, ja sen jälkeen 2 viikon välein ensimmäisten 2 kuukauden ajan ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa. HCC-potilaita on seurattava maksan toiminnan pahenemisen sekä maksan enkefalopatian varalta. Hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen maksatoksisuustapauksissa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Ensisijainen havaittu riskitekijä oli maha-suolikanavan toksisuudesta johtuva kuivuminen ja/tai hypovolemia. Maha-suolikanavan toksisuutta on hoidettava aktiivisesti munuaisten vajaatoiminnan riskin vähentämiseksi. Hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta tulee muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Ripuli

Ripulia on raportoitu lenvatinibihoitoa saavilla potilailla usein, etenkin hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.8). Ripulin lääketieteellinen hoito tulee aloittaa ripeästi elimistön kuivumisen välttämiseksi. Lenvatinibihoito on lopetettava tapauksissa, joissa asteen 4 ripuli jatkuu lääketieteellisestä hoidosta huolimatta.

Sydämen toimintahäiriöt

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu sydämen vajaatoimintaa (< 1 %) ja vasemman kammion ejektiofraktion pienentymistä (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava sydämen dekompensoitumisen kliinisten oireiden tai löydösten varalta, sillä hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)/Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS)

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES, tunnetaan myös RPLS) (< 1 %; ks. kohta 4.8). PRES on neurologinen sairaus, joka voi ilmetä päänsärkynä, kouristuskohtauksina, letargiana, sekavuutena, psyykkisen toiminnan muutoksina, sokeutena tai muina näköön liittyvinä tai neurologisina häiriöinä. Lievää tai keskivaikeaa hypertensiota voi esiintyä. Magneettikuvaus on välttämätöntä PRES-diagnoosin vahvistamiseksi. Verenpainetta tulee hallita asianmukaisin keinoin (ks. kohta 4.4). Hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen potilailla, joilla on PRES-oireyhtymän löydöksiä tai oireita (ks. kohta 4.2).

Valtimotromboemboliat

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu valtimotromboembolioita (aivoverisuonitapahtumia, ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä ja sydänkohtauksia, ks. kohta 4.8). Lenvatinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut valtimotromboembolia hoitoa edeltävän 6 kuukauden aikana, joten sitä on käytettävä varoen tällaisille potilaille. Hoitopäätöksen tulee perustua potilaan yksilöllisen hyöty-riskisuhteen arviointiin. Lenvatinibihoito on lopetettava valtimotromboembolisen tapahtuman jälkeen.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä lenvatinibihoidon aikana sekä yhden kuukauden ajan sen päättymisestä (ks. kohta 4.6). Tällä hetkellä ei tiedetä lisääkö lenvatinibi tromboembolisten tapahtumien riskiä kun sitä annetaan yhdessä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

Verenvuoto

Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia kasvaimen liittyviä verenvuotoja, mukaan lukien kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana vakavia ja kuolemaan johtaneita kaulavaltimon verenvuotoja esiintyi useammin niillä potilailla, joilla oli erilaistumaton kilpirauhaskarsinoma, kuin niillä potilailla, joilla oli erilaistunut kilpirauhaskarsinoma tai muita kasvaintyyppisiä. Kasvaimen suuriin verisuoniin (esim. kaulavaltimoon) tunkeutumisen/infiltraation aste tulee ottaa huomioon lenvatinibihoidon aikaansaaman kasvaimen kutistumiseen/nekroosiin liittyvän vaikean verenvuodon riskin vuoksi. Jotkin verenvuototapaukset ovat aiheutuneet sekundaarisesti kasvaimen kutistumisesta ja fistelin muodostumisesta esim. henkitorven ja ruokatorven välille. Kuolemaan johtanutta kallon sisäistä verenvuotoa on raportoitu joillakin potilailla, joista osalla oli ja osalla ei ollut aivometastaaseja. Verenvuotoa muualla kuin aivoissa (esim. henkitorvessa, vatsaontelossa, keuhkoissa) on myös raportoitu. Yksi kuolemaan johtanut maksakasvaimen verenvuototapaus HCC-potilaalla on raportoitu.

Maksakirroosipotilaille on tehtävä ruokatorven suonikohjujen seulonta ja annettava vakiohoitoa ennen lenvatinibihoidon aloittamista.

Hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen verenvuototapauksissa (ks. kohta 4.2, taulukko 3).

Maha-suolikanavan puhkeama ja fistelin muodostuminen

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu maha-suolikanavan puhkeamia ja fisteleitä (ks. kohta 4.8). Maha-suolikanavan puhkeamia ja fisteleitä esiintyi useimmiten potilailla, joilla oli riskitekijöitä, kuten aiempi leikkaus tai aiemmin saatu sädehoito. Hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen maha-suolikanavan puhkeaman tai fistelin tapauksessa (ks. kohta 4.2).

Muualla kuin maha-suolikanavassa oleva fisteli

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla voi olla tavallista suurempi fistelien kehittymisen riski. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on havaittu myös maha-suolikanavan ulkopuolisten fistelien muodostumista tai suurentumista (esim. henkitorvessa, henki- ja ruokatorven välillä, ruokatorvessa, ihossa, naisten sukupuolielimissä). Myös ilmarintaa on raportoitu, ja sen yhteydessä on saattanut joskus esiintyä selkeää näyttöä bronkopleuraalisesta fistelistä. Kasvaimen regression tai nekroosin yhteydessä on joskus raportoitu fisteleitä ja ilmarintaa. Aiempi leikkaus- ja sädehoito saattavat olla myötävaikuttavia riskitekijöitä. Myös keuhkometastaasit saattavat lisätä ilmarinnan riskiä. Pahenemisen välttämiseksi lenvatinibihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on fisteli, ja lenvatinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla havaitaan fisteli, joka on yhteydessä ruokatorveen, henkitorveen tai keuhkoputkiin, tai mikä tahansa asteen 4 fisteli (ks. kohta 4.2); lenvatinibihoidon keskeyttämisestä tai annoksen pienentämisestä muiden tapahtumien hoidon yhteydessä on rajallisesti tietoa, mutta pahentumista on joissakin tapauksissa havaittu, minkä vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa. Lenvatinibi saattaa vaikuttaa negatiivisesti haavojen paranemisprosessiin, kuten muutkin saman luokan lääkeaineet.

QT-ajan pidentyminen

QT/QTc-ajan pidentymistä raportoitiin useammin lenvatinibihoitoa saavilla kuin lumelääkettä saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Sydämen sähkökäyrää tulee seurata lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana kaikilla potilailla kiinnittäen erityistä huomiota niihin potilaisiin, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia tai jotka ottavat lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, mukaan lukien luokkien Ia ja III rytmihäiriölääkkeitä. Lenvatinibihoito tulee keskeyttää, jos QT-ajan pidentymä on > 500 ms. Lenvatinibihoitoa jatketaan pienennetyllä annoksella, kun QTc-ajan pidentymä on lieventynyt < 480 ms:iin tai lähtötilanteen tasolle.

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagnesemia, lisäävät QT-ajan pidentymisen riskiä, minkä vuoksi mahdolliset elektrolyyttihäiriöt tulee todeta ja korjata kaikilla potilailla ennen hoidon alkamista. Elektrolyyttejä (magnesium, kalium ja kalsium) on tarkkailtava ajoittain hoidon aikana. Veren kalsiumpitoisuutta tulee seurata vähintään kuukausittain ja kalsiumin puutos korvata tarpeen mukaan lenvatinibihoidon aikana. Lenvatinibihoito tulee tarvittaessa keskeyttää tai annosta säätää vaikeusasteen, mahdollisten EKG-muutosten ja hypokalsemian keston mukaan.

Tyreotropiinin suppression heikentyminen / kilpirauhasen toimintahäiriöt

Kilpirauhasen vajaatoimintaa on raportoitu lenvatinibihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Kilpirauhasen toimintaa tulee seurata ennen lenvatinibihoidon aloittamista ja säännöllisesti koko hoidon aikana. Vajaatoimintaa hoidetaan ylläpitämällä normaalia kilpirauhastoimintaa tavanomaisen lääketieteellisen käytännön mukaisesti.

Lenvatinibi heikentää eksogeenista kilpirauhasen suppressiota (ks. kohta 4.8). Thyreotropiiniarvo (TSH) tulee mitata säännöllisesti ja kilpirauhashormonin antoa on säädettävä asianmukaisen tyreotropiiniarvon saavuttamiseksi potilaan hoitotavoitteen mukaisesti.

Haavojen paranemisen komplikaatiot

Tutkimuksia erityisesti lenvatinibin vaikutuksista haavojen paranemiseen ei ole tehty. Lenvatinibia saavilla potilailla on raportoitu heikentyneitä haavojen paranemista. Lenvatinibihoidon väliaikaista keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joille tehdään suuria leikkauksia. Lenvatinibihoidon uudelleenaloittamisen ajankohdasta suuren leikkauksen jälkeen on niukasti kliinistä kokemusta. Siksi lenvatinibihoidon uudelleenaloittamispäätöksen tulisi perustua kliiniseen arvioon riittävästä haavan paranemisesta leikkauksen jälkeen.

Leuan luukuolio

Lenvatinibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu leuan luukuoliotapauksia. Joitain tapauksia havaittiin potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet tai saivat samanaikaista luuston antiresorptiivista hoitoa ja/tai muita angiogeneesin estäjiä, kuten bevasitsumabia, tyrosiinikinaasin estäjiä tai mTOR-estäjiä. Käytettäessä lenvatinibia on siis noudatettava varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti antiresorptiivisen hoidon ja/tai muiden angiogeneesin estäjien kanssa tai niiden jälkeen.

Invasiiviset hammastoinenpiteet ovat tunnistettu riskitekijä. Ennen lenvatinibihoitoa on harkittava hammastutkimusta ja asianmukaista ennaltaehkäisevää hammashoitoa. Invasiivisia hammastoinenpiteitä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tai saavat parhaillaan laskimonsisäisiä bisfosfonaatteja (ks. kohta 4.8).

Erityisryhmät

Käytöstä rodueltaan muille kuin valkoihoisille tai aasialaisille potilaille sekä vähintään 75-vuotiaille potilaille on rajallisesti tietoa. Aasialaisilla ja iäkkäillä potilailla havaitun huonomman lenvatinibin siedettävyyden vuoksi lenvatinibia on käytettävä varoen tällaisille potilaille (ks. kohta 4.8).

Lenvatinibin käytöstä välittömästi sorafenibin tai muiden syöpähoitojen jälkeen ei ole tietoja saatavissa, ja lisääntyvien toksisuuksien mahdollinen riski on olemassa ellei hoitojen välillä pidetä riittävää väliä. Lyhyin tauko hoitojen välillä kliinisissä tutkimuksissa oli 4 viikkoa.

Potilaat, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli ≥ 2 , suljettiin kliinisten tutkimusten ulkopuolelle (kilpirauhaskarsinoomapotilaita lukuun ottamatta).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus lenvatinibiin

Solunsalpaajat

Lenvatinibin, karboplatiinin ja paklitakselin samanaikaisella annolla ei ole merkittävää vaikutusta näiden aineiden farmakokinetiikkaan.

Lenvatinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Syöpäpotilailla tehty, lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittänyt kliininen tutkimus osoitti, että midatsolaamin (herkkä CYP3A:n ja P-gp:n substraatti) pitoisuudet plasmassa eivät muuttuneet lenvatinibin vaikutuksesta. Lenvatinibin ja muiden CYP3A4:n/P-gp:n substraattien välillä ei siis ole odotettavissa merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Tällä hetkellä ei tiedetä, voiko lenvatinibi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, ja siksi hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten tulee käyttää ehkäisynä myös estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee välttää raskaaksi tulemista ja käyttää erittäin tehokasta ehkäisyä lenvatinibihoidon aikana sekä vähintään kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Tällä hetkellä ei tiedetä, voiko lenvatinibi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, ja siksi hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten tulee käyttää ehkäisynä myös estemenetelmää.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja lenvatinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Lenvatinibi oli alkiotoksinen ja teratogeeninen, kun sitä annettiin rotille ja kaneille (ks. kohta 5.3).

Lenvatinibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä ja ellei äidin tarpeita ja sikiöön kohdistuvia riskejä ole arvioitu huolellisesti.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lenvatinibia ihmisen rintamaitoon. Lenvatinibi ja sen metaboliitit erittyvät rottien rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, ja lenvatinibi on siksi vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Vaikutuksia ihmisellä ei tunneta. Kivesten ja munasarjojen toksisuutta on kuitenkin havaittu rotilla, koirilla ja apinoilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lenvatinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn haittavaikutusten kuten väsymyksen ja huimauksen vuoksi. Potilaiden, joilla näitä oireita esiintyy, on noudettava varovaisuutta ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

DTC

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (esiintyy ≥ 30 %:lla potilaista) ovat hypertensio (68,6 %), ripuli (62,8 %), ruokahalun heikentyminen (51,5 %), painon lasku (49,1 %), väsymys (45,8 %), pahoinvointi (44,5 %), proteinuria (36,9 %), suutulehdus (35,8 %), oksentelu (34,5 %), ääntöhäiriö (34,1 %), päänsärky (34,1 %) ja palmoplantaarinen erytrodysestesia (PPE, eli ns. käsi-jalkaoireyhtymä) (32,7 %). Hypertensiota ja proteinuriaa esiintyy yleensä lenvatinibihoidon alkuvaiheessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Suurin osa asteen 3 tai 4 haittavaikutuksista esiintyi 6 ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Poikkeuksia olivat ripuli, jota esiintyi koko hoidon aikana, ja painon lasku, joka yleensä kumuloitui ajan myötä.

Tärkeimmät vakavat haittavaikutukset olivat munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen (2,4 %), valtimotromboemboliat (3,9 %), sydämen vajaatoiminta (0,7 %), kallonsisäinen verenvuoto (0,7 %), PRES/RPLS (0,2 %), maksan vajaatoiminta (0,2 %) ja valtimotromboemboliat (aivoverisuonitapahtumat (1,1 %), ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (0,7 %) ja sydänkohtaukset (0,9 %).

Radiojodihoidolle resistenttiä erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavasta 452 potilaasta 63,1 %:lla annosta pienennettiin haittavaikutuksen vuoksi ja 19,5 %:lla hoito lopetettiin samasta

syystä. Yleisimmät annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 5 % potilaista) olivat hypertensio, proteinuria, ripuli, väsymys, käsi-jalkaoireyhtymä (PPE), painon lasku ja ruokahalun heikentyminen. Yleisimmät lenvatinibihoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat proteinuria, voimattomuus, hypertensio, aivoverisuonitapahtuma, ripuli ja keuhkoembolia.

HCC

Tavallisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (joita ilmenee ≥ 30 %:lla potilaista) ovat hypertensio (44,0 %), ripuli (38,1 %), heikentynyt ruokahalu (34,9 %), väsymys (30,6 %) ja painon lasku (30,4 %).

Tärkeimmät vakavat haittavaikutukset olivat maksan vajaatoiminta (2,8 %), maksan enkefalopatia (4,6 %), ruokatorven suonikohjujen verenvuoto (1,4 %), aivoverenvuoto (0,6 %), valtimon tromboembolia (2,0 %), mukaan lukien sydäninfarkti (0,8 %), aivoinfarkti (0,4 %) ja aivoverisuonitapahtuma (0,4 %) sekä munuaisten vajaatoiminta (1,4 %). HCC-potilailla oli useammin alentunut neutrofiilimäärä (8,7 % lenvatinibihoitoa saaneista potilaista verrattuna muihin ei-HCC-kasvaintyyppin potilaisiin [1,4 %]), mihin ei liittynyt infektiota, sepsistä tai bakteeriperäistä peritoniittia.

496 HCC-potilaasta 62,3 %:n annosta säädettiin (annostus keskeytettiin tai annosta pienennettiin) ja hoito lopetettiin 20,2 %:lla potilaista haittavaikutuksen vuoksi. Haittavaikutukset, jotka yleisimmin aiheuttivat annoksen muuttamisen (≥ 5 %:lla potilaista), olivat heikentynyt ruokahalu, ripuli, proteinuria, hypertensio, väsymys, käsi-jalkaoireyhtymä (PPE) ja alentunut verihiihtämäärä. Haittavaikutukset, jotka yleisimmin aiheuttivat lenvatinibihoidon lopetuksen, olivat maksan enkefalopatia, väsymys, kohonnut veren bilirubiiniarvo, proteinuria ja maksan vajaatoiminta.

EC

Lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidon turvallisuutta arvioitiin 530:llä edennyttä EC:tä sairastaneella potilaalla, jotka saivat 20 mg lenvatinibia kerran vuorokaudessa ja 200 mg pembrolitsumabia kolmen viikon välein. Yleisimmät haittavaikutukset (joita ilmeni ≥ 20 %:lla potilaista) olivat hypertensio (63 %), ripuli (57 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (56 %), pahoinvointi (51 %), heikentynyt ruokahalu (47 %), oksentelu (39 %), väsymys (38 %), painon lasku (35 %), nivelsärky (33 %), proteinuria (29 %), ummetus (27 %), päänsärky (27 %), virtsatieinfektio (27 %), ääntöhäiriö (25 %), vatsakipu (23 %), voimattomuus (23 %), käsi-jalkaoireyhtymä (23 %), suutulehdus (23 %), anemia (22 %) ja hypomagnesemia (20 %).

Yleisimmät (joita ilmeni ≥ 5 %:lla potilaista) vaikeat (aste ≥ 3) haittavaikutukset olivat hypertensio (37,2 %), painon lasku (9,1 %), ripuli (8,1 %), lipaasipitoisuuden suureneminen (7,7 %), heikentynyt ruokahalu (6,4 %), voimattomuus (6 %), väsymys (6 %), hypokalemia (5,7 %), anemia (5,3 %) ja proteinuria (5,1 %).

Haittavaikutuksen takia lenvatinibihoidon lopettaneiden osuus oli 30,6 % potilaista ja sekä lenvatinibiettä pembrolitsumabihoitoa lopettaneiden osuus oli 15,3 % potilaista. Yleisimmin (ilmeni ≥ 1 %:lla potilaista) lenvatinibihoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat hypertensio (1,9 %), ripuli (1,3 %), voimattomuus (1,3 %), heikentynyt ruokahalu (1,3 %), proteinuria (1,3 %) ja painon lasku (1,1 %).

Haittavaikutuksen takia lenvatinibihoidon keskeyttäneiden osuus oli 63,2 % potilaista. Haittavaikutuksen takia lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa keskeyttäneiden osuus oli 34,3 % potilaista. Yleisimmin (ilmeni ≥ 5 %:lla potilaista) lenvatinibihoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat hypertensio (12,6 %), ripuli (11,5 %), proteinuria (7,2 %), oksentelu (7 %), väsymys (5,7 %) ja heikentynyt ruokahalu (5,7 %).

Lenvatinibiannosta pienennettiin haittavaikutusten takia 67,0 %:lla potilaista. Yleisimmin (ilmeni ≥ 5 %:lla potilaista) lenvatinibiannoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat hypertensio (16,2 %), ripuli (12,5 %), käsi-jalkaoireyhtymä (9,1 %), väsymys (8,7 %), proteinuria (7,7 %), heikentynyt ruokahalu (6,6 %), pahoinvointi (5,5 %), voimattomuus (5,1 %) ja painon lasku (5,1 %).

Haittavaikutusten luettelo

Monoterapiana annetun lenvatinibin turvallisuusprofiili perustuu tietoihin 452 DTC-potilaasta ja 496 HCC-potilaasta, mikä mahdollistaa vain yleisten haittavaikutusten luokittelun DTC- ja HCC-potilailla. Tässä osassa esitetyt haittavaikutukset perustuvat sekä DTC- että HCC-potilaiden turvallisuustietoihin (ks. kohta 5.1).

Yhdistelmähoitona annetun lenvatinibin turvallisuusprofiili perustuu tietoihin 530 EC-potilaasta, jotka saivat lenvatinibia yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa (ks. kohta 5.1).

DTC-, HCC- ja EC-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja lenvatinibin markkinoilletulon jälkeisessä käytössä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 6. Haittavaikutuksen esiintymistiheysluokka edustaa konservatiivisinta arviota esiintymistiheydestä näissä ryhmissä. Lenvatinibiin tai erikseen annettuihin yhdistelmähoidon osiin liittyviä tunnettuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä hoidon aikana, kun näitä lääkevalmisteita käytetään yhdistelmähoitona, vaikka kyseisiä vaikutuksia ei olisi ilmoitettu yhdistelmähoidon kliinisissä tutkimuksissa.

Turvallisuuteen liittyviä lisätietoja lenvatinibin käytöstä yhdistelmähoidossa on kyseisen yhdistelmähoidon toisen osan valmisteyhteenvedossa (pembrolitsumabi).

Esiintymistiheydet:

- Hyvin yleinen $(\geq 1/10)$
- Yleinen $(\geq 1/100, < 1/10)$
- Melko harvinainen $(\geq 1/1000, < 1/100)$
- Harvinainen $(\geq 1/10\ 000, < 1/1000)$
- Hyvin harvinainen $(< 1/10\ 000)$
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on kussakin esiintymistiheysryhmässä esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6 Lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset[§]		
Elinjärjestelmä (MedDRA-sanasto)	Lenvatinibi monoterapiana	Yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa
Infektiot		
Hyvin yleinen	Virtsatieinfektio	Virtsatieinfektio
Melko harvinainen	Välilihan absessi	Välilihan absessi
Veri ja imukudos		
Hyvin yleinen	Trombosytopenia ^{a,‡} Lymfopenia ^{a,‡} Leukopenia ^{a,‡} Neutropenia ^{a,‡}	Trombosytopenia ^{a,‡} Lymfopenia ^{a,‡} Leukopenia ^{a,‡} Neutropenia ^{a,‡} Anemia
Melko harvinainen	Pernainfarkti	
Umpieritys		
Hyvin yleinen	Kilpirauhasen vajaatoiminta Veren tyreotropiiniarvon kohoaminen ^{*,‡}	Kilpirauhasen vajaatoiminta Veren tyreotropiiniarvon kohoaminen [*] Kilpirauhasen liikatoiminta
Yleinen		Lisämunaisten vajaatoiminta

Taulukko 6 Lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset[§]		
Elinjärjestelmä (MedDRA-sanasto)	Lenvatinibi monoterapiana	Yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa
Melko harvinainen	Lisämunuaisen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyvin yleinen	Hypokalsemia ^{*,‡} Hypokalemia [‡] Hyperkolesterolemia ^{b,‡} Hypomagnesemia ^{b,‡} Painon lasku Ruokahalun heikentyminen	Hypokalsemia ^{*,‡} Hypokalemia [‡] Hyperkolesterolemia ^{b,‡} Hypomagnesemia ^{b,‡} Painon lasku Ruokahalun heikentyminen
Yleinen	Kuivuminen	Kuivuminen
Psyykkiset häiriöt		
Hyvin yleinen	Unettomuus	
Yleinen		Unettomuus
Hermosto		
Hyvin yleinen	Huimaus Päänsärky Makuhäiriö	Huimaus Päänsärky Makuhäiriö
Yleinen	Aivoverisuonitapahtuma [†]	
Melko harvinainen	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä Monopareesi Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä Aivoverisuonitapahtuma [†] Monopareesi Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
Sydän		
Yleinen	Sydäninfarkti ^{c,†} Sydämen vajaatoiminta QT-ajan pidentymä Ejektiofraktion pienentyminen	QT-ajan pidentymä
Melko harvinainen		Sydäninfarkti ^{c,†} Sydämen vajaatoiminta Ejektiofraktion pienentyminen
Verisuonisto		
Hyvin yleinen	Verenvuoto ^{d,*,†} Hypertensio ^{e,*} Hypotensio	Verenvuoto ^{d,*,†} Hypertensio ^{e,*}
Yleinen		Hypotensio
Tuntematon	Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hyvin yleinen	Ääntöhäiriö	Ääntöhäiriö
Yleinen	Keuhkoembolia [†]	Keuhkoembolia [†]
Melko harvinainen	Ilmarinta	Ilmarinta
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleinen	Ripuli Maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu ^f Oksentelu Pahoinvointi Suutulehdus ^g	Ripuli Maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu ^f Oksentelu Pahoinvointi Suutulehdus ^g

Taulukko 6 Lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset[§]		
Elinjärjestelmä (MedDRA-sanasto)	Lenvatinibi monoterapiana	Yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa
	Suukipu ^h Ummetus Ylävatsavaivat Suun kuivuminen Lipaasipitoisuuden suureneminen [‡] Amylaasipitoisuuden suureneminen [‡]	Suukipu ^h Ummetus Suun kuivuminen Lipaasipitoisuuden suureneminen Amylaasipitoisuuden suureneminen [‡]
Yleinen	Peräaukon fisteli Ilmavaivat	Haimatulehdus ⁱ Ilmavaivat Ylävatsavaivat Paksusuolentulehdus
Melko harvinainen	Haimatulehdus ⁱ Paksusuolentulehdus	Peräaukon fisteli
Maksa ja sappi		
Hyvin yleinen	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen ^{j,*‡} Hypoalbuminemia ^{j,*‡} Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu ^{*‡} Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu ^{*‡} Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen [‡] Gamma-glutamyltransferaasin kohoaminen [‡]	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen ^{j,*‡} Hypoalbuminemia ^{j,*‡} Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu ^{*‡} Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu ^{*‡} Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen [‡]
Yleinen	Maksan vajaatoiminta ^{k,*†} Maksan enkefalopatia ^{l,*†} Maksan toiminnan poikkeavuudet Sappirakkotulehdus	Sappirakkotulehdus Maksan toiminnan poikkeavuudet Gamma-glutamyltransferaasin kohoaminen
Melko harvinainen	Maksasoluvauriot/maksatulehdus ^m	Maksan vajaatoiminta ^{k,*†} Maksan enkefalopatia ^{l,†} Maksasoluvauriot/maksatulehdus ^m
Iho ja ihonalainen kudος		
Hyvin yleinen	Palmoplantaarinen erytrodysestesia (käsi-jalkaoireyhtymä) Ihottuma Hiustenlähtö	Palmoplantaarinen erytrodysestesia (käsi-jalkaoireyhtymä) Ihottuma
Yleinen	Hyperkeratoosi	Hiustenlähtö
Melko harvinainen		Hyperkeratoosi
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Hyvin yleinen	Selkäkipu Nivelsärky Lihassärky Raajakipu Luusto- ja lihaskipu	Selkäkipu Nivelsärky Lihassärky Raajakipu
Yleinen		Luusto- ja lihaskipu
Melko harvinainen	Leuan luukuolio	

Taulukko 6 Lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset[§]		
Elinjärjestelmä (MedDRA-sanasto)	Lenvatinibi monoterapiana	Yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa
Munuaiset ja virtsatie		
Hyvin yleinen	Proteinuria* Veren kreatiniinin kohoaminen [‡]	Proteinuria* Veren kreatiniinin kohoaminen [‡]
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ^{n,*,†} Munuaistoiminnan heikentyminen* Veren urean kohoaminen	Munuaisten vajaatoiminta ^{n,*,†}
Melko harvinainen	Nefrootinen oireyhtymä	Munuaistoiminnan heikentyminen* Veren urean kohoaminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleinen	Väsymys Voimattomuus Perifeerinen turvotus	Väsymys Voimattomuus Perifeerinen turvotus
Yleinen	Huonovointisuus	Huonovointisuus
Melko harvinainen	Heikentynyt haavan paraneminen	Heikentynyt haavan paraneminen
Tuntematon	Muualla kuin maha-suolikanavassa oleva fisteli ^o	

[§]: Taulukossa 6 esitetyt haittavaikutusten esiintyvyydet eivät välttämättä johdu pelkästään lenvatinibista, vaan niihin voivat vaikuttaa taustasairaus tai muut yhdistelmänä käytetyt lääkevalmisteet.

*: Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

[†]: Käsittää myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

[‡]: Esiintyvyys perustuu laboratoriotietoihin.

Seuraavilla termeillä on yhdistetty merkitys:

a: Trombosytopenia käsittää trombosytopenian ja verihiiutalemäärän pienentymisen. Neutropenia käsittää neutropenian ja neutrofilimäärän pienentymisen. Leukopenia käsittää leukopenian ja valkosolumäärän pienentymisen. Lymfopenia käsittää lymfopenian ja lymfosyyttimäärän pienentymisen.

b: Hypomagnesemia käsittää hypomagnesemian ja veren magnesiumpitoisuuden pienenemisen. Hyperkolesterolemia käsittää hyperkolesterolemian ja veren kolesterolipitoisuuden suurentumisen.

c: Sydäninfarkti käsittää sydäninfarktin ja akuutin sydäninfarktin.

d: Käsittää kaikki verenvuototermit.

Verenvuototermit, joita ilmeni vähintään viidellä DTC-tutkittavalla, olivat: nenäverenvuoto, veriyskä, verivirtsaisuus, kontuusio, ulosteen verisyys, ienten verenvuoto, hiussuonipurkaumat, keuhkoverenvuoto, peräsuolen verenvuoto, verivirtsaisuus, mustelmat ja emättimen verenvuoto.

Verenvuototermit, joita ilmeni vähintään viidellä HCC-tutkittavalla, olivat: nenäverenvuoto, verivirtsaisuus, ienten verenvuoto, veriyskä, ruokatorven suonikohjujen verenvuoto, peräpukamien verenvuoto, suun verenvuoto, peräsuolen verenvuoto ja maha-suolikanavan yläosan verenvuoto.

Verenvuototermit, joita ilmeni vähintään viidellä EC-tutkittavalla, oli: emättimen verenvuoto.

e: Hypertensio käsittää hypertension, hypertensiivisen kriisin, diastolisen verenpaineen nousun, ortostaattisen hypertension ja verenpaineen nousun.

f: Maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu käsittää seuraavat: vatsavaivat, vatsakivun, alavatsakivun, ylävatsakivun, vatsan arkuuden, keskiylävatsavaivat ja maha-suolikanavan kivun.

g: Suutulehdus käsittää seuraavat: aftaisen suutulehduksen, aftaisen mahahaavan, ienten eroosion, ienten haavaumat, suun limakalvon rakkulat, suutulehduksen, kielitulehduksen, suun haavaumat ja limakalvotulehduksen.

h: Suukipu käsittää seuraavat: suukivun, kielikivun, ienkivun, suunielun epämukavuuden, suunielun kivun ja kielen epämukavuuden.

i: Haimatulehdus käsittää haimatulehduksen ja akuutin haimatulehduksen.

j: Hyperbilirubinemia käsittää hyperbilirubinemian, veren bilirubiinitason nousun, keltaisuuden ja konjugoituneen bilirubiinin määrän suurenemisen. Hypoalbuminemia käsittää hypoalbuminemian ja veren albumiinitason laskun.

k: Maksan vajaatoiminta käsittää maksan vajaatoiminnan, akuutin maksan vajaatoiminnan ja kroonisen maksan vajaatoiminnan.

l: Maksan enkefalopatia käsittää maksan enkefalopatian, maksakooman, metabolisen enkefalopatian ja enkefalopatian.

m: Maksasoluvauriot ja maksatulehdus käsittää seuraavat: lääkeaineperäisen maksavaurion, maksan rasvoittumisen ja kolestaattisen maksavaurion.

n: Munuaisten vajaatoiminta käsittää seuraavat: akuutin prerenaalisen vajaatoiminnan, munuaisten vajaatoiminnan, munuaisten akuutin vajaatoiminnan, akuutin munuaisvaurion ja munuaistiehyiden kuolion.

o: Muualla kuin maha-suolikanavassa oleva fisteli käsittää tapaukset, joissa fisteli sijaitsee mahalaukun ja suoliston ulkopuolella, kuten henkitorvessa, henki- ja ruokatorven välillä, ruokatorvessa, naisten sukupuolielimissä tai ihossa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypertensio (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) hypertensiota (käsittää hypertensio, hypertensiivisen kriisin, diastolisen verenpaineen nousun ja verenpaineen nousun) raportoitiin 72,8 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 16,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Hypertension alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla oli 16 päivää. Vähintään asteen 3 haittavaikutuksia (käsitti yhden asteen 4 haittavaikutuksen) esiintyi 44,4 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 3,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Suurin osa näistä haittavaikutuksista hävisi tai lieveni, kun hoito keskeytettiin tai annosta pienennettiin. Hoito keskeytettiin 13,0 %:lla potilaista ja annosta pienennettiin 13,4 %:lla potilaista. Hypertensio johti hoidon pysyvään lopettamiseen 1,1 %:lla potilaista.

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) hypertensiota (mukaan lukien hypertensio, verenpaineen nousu, diastolisen verenpaineen nousu ja ortostaattinen hypertensio) raportoitiin 44,5 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista. Asteen 3 hypertensiota esiintyi 23,5 %:lla. Mediaaniaika oireiden alkuun oli 26 päivää. Suurin osa tapauksista oli palautuvia annoksen keskeytyksen (3,6 %) tai pienennyksen (3,4 %) jälkeen. Yksi tutkittava (0,2 %) lopetti lenvatinibihoiton hypertension takia.

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) hypertensiota raportoitiin 65 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista. Vähintään asteen 3 haittavaikutuksia esiintyi 38,4 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista. Mediaaniaika oireiden alkuun oli 15 päivää lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä. Lenvatinibihoiton keskeytti 11,6 % potilaista, annosta pienennettiin 17,7 %:lla potilaista ja hoidon lopetti 2,0 % potilaista.

Proteinuria (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) proteinuriaa raportoitiin 33,7 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 3,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Proteinurian alkamista edeltävän ajan mediaani oli 6,7 viikkoa. Asteen 3 haittavaikutuksia esiintyi 10,7 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Suurin osa näistä haittavaikutuksista hävisi tai lieveni, kun hoito keskeytettiin tai annosta pienennettiin. Hoito keskeytettiin 16,9 %:lla potilaista ja annosta pienennettiin 10,7 %:lla potilaista. Proteinuria johti hoidon pysyvään lopettamiseen 0,8 %:lla potilaista.

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) proteinuriaa raportoitiin 26,3 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista, ja asteen 3 reaktioita esiintyi 5,9 %:lla. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 6,1 viikkoa. Suurin osahaittavaikutuksista hävisi annoksen keskeytyksen (6,9 %) tai

annoksen pienennyksen (2,5 %) jälkeen. Proteinuria aiheutti pysyvän hoidon lopetuksen 0,6 %:lle potilaista.

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) proteinuriaa raportoitiin 29,6 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista ja asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 5,4 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 34,5 päivää. Lenvatinibihoiton keskeytti 6,2 % potilaista, annosta pienennettiin 7,9 %:lla potilaista ja hoidon lopetti 1,2 % potilaista.

Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) 5,0 %:lle potilaista kehittyi munuaisten vajaatoiminta ja 1,9 %:lla munuaisten toiminta heikentyi (3,1 %:lla potilaista havaittiin asteen ≥ 3 munuaisten vajaatoiminta tai toiminnan heikkeneminen). Lumelääkeryhmässä munuaisten vajaatoimintaa tai toiminnan heikkenemistä havaittiin 0,8 %:lla potilaista (kaikilla aste ≥ 3).

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) 7,1 %:lle lenvatinibihoitoa saaneista potilaista kehittyi munuaisten vajaatoiminta/toimintahäiriö. Asteen 3 tai vaikeampia reaktioita esiintyi 1,9 %:lla lenvatinibilla hoidetuista potilaista.

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) 18,2 %:lle lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista kehittyi munuaisten vajaatoiminta/toimintahäiriö. Asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 4,2 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 86,0 päivää. Lenvatinibihoiton keskeytti 3,0 % potilaista, annosta pienennettiin 1,7 %:lla potilaista ja hoidon lopetti 1,2 % potilaista.

Sydämen toimintahäiriöt (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), ejektiofraktion pienentymistä / sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 6,5 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista (1,5 %:lla aste ≥ 3) ja 2,3 %:lla lumelääkeryhmän potilaista (ei asteen ≥ 3 tapahtumia).

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) sydämen toimintahäiriöitä (mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, kardiogeenistä sokkia ja kardiopulmonaarista vajaatoimintaa) raportoitiin 0,6 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista (0,4 % oli astetta ≥ 3).

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) sydämen toimintahäiriöitä raportoitiin 1,0 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista ja asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 0,5 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 112,0 päivää. Lenvatinibiannosta pienennettiin 0,2 %:lla potilaista ja hoidon lopetti 0,2 % potilaista.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) / reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS) (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) lenvatinibihoitoa saavilla potilailla raportoitiin yksi PRES-tapahtuma (aste 2) ja lumelääkeryhmässä ei yhtäkään.

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) esiintyi yksi PRES-tapahtuma (aste 2) lenvatinibihoitoa saaneessa ryhmässä.

Yhteensä 1 823:n lenvatinibia monoterapiana kliinisissä tutkimuksissa saaneen potilaan joukossa oli viisi PRES-tapausta (0,2 %, kaikissa aste 3 tai 4), jotka kaikki paranivat hoidon ja/tai lenvatinibioidon keskeytyksen tai pysyvän lopettamisen jälkeen.

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) esiintyi yksi PRES-tapahtuma (aste 1) lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneessa ryhmässä, minkä takia lenvatinibihoito keskeytettiin.

Maksatoksisuus (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) yleisimmin raportoidut maksaan liittyvät haittavaikutukset olivat hypoalbuminemia (9,6 % lenvatinibilla vs. 1,5 % lumelääkkeellä) ja maksaentsyymiarvojen kohoaminen mukaan lukien alaniiniaminotransferaasi (7,7 % lenvatinibilla vs. 0 % lumelääkkeellä), aspartaattiaminotransferaasi (6,9 % lenvatinibilla vs. 1,5 % lumelääkkeellä) ja veren bilirubiini (1,9 % lenvatinibilla vs. 0 % lumelääkkeellä). Maksavaikutusten alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla oli 12,1 viikkoa. Maksaan liittyviä vähintään asteen 3 haittavaikutuksia (käsitti yhden asteen 5 maksan toiminnan pettämisen) esiintyi 5,4 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Maksaan liittyvät haittavaikutukset johtivat hoidon keskeyttämiseen 4,6 %:lla, annoksen pienentämiseen 2,7 %:lla ja hoidon pysyvään lopettamiseen 0,4 %:lla potilaista.

Yhteensä 1 166:sta lenvatinibihoitoa saaneesta potilaasta maksan toiminta petti kolmella henkilöllä (0,3 %), mikä johti kaikissa kolmessa tapauksessa kuolemaan. Yksi tapauksista oli potilaalla, jolla ei ollut maksametastaaseja. Myös yksi akuutti maksatulehdustapaus raportoitiin potilaalla, jolla ei ollut maksametastaaseja.

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) yleisimmin raportoituja hepatotoksisia haittavaikutuksia olivat veren suurentunut bilirubiinipitoisuus (14,9 %), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (13,7 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (11,1 %), hypoalbuminemia (9,2 %), maksan enkefalopatia (8,0 %), suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus (7,8 %) ja suurentunut veren alkalifosfataasipitoisuus (6,7 %). Mediaaniaika hepatotoksisten haittavaikutusten alkamiseen oli 6,4 viikkoa. Asteen ≥ 3 hepatotoksisia reaktioita esiintyi 26,1 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista. Maksan vajaatoimintaa (mukaan lukien 12 potilaan kuolemaan johtaneet tapahtumat) esiintyi 3,6 %:lla potilaista (kaikki tapaukset olivat astetta ≥ 3). Maksan enkefalopatiaa (mukaan lukien 4 potilaan kuolemaan johtaneet tapahtumat) esiintyi 8,4 %:lla potilaista (5,5 % oli astetta ≥ 3). Lenvatinibiryhmässä hepatotoksiset tapahtumat aiheuttivat 17 kuolemaa (3,6 %) ja sorafenibiryhmässä puolestaan 4 kuolemaa (0,8 %). Hepatotoksiset haittavaikutukset aiheuttivat annostuksen keskeytyksen 12,2 %:lla lenvatinibia saaneista potilaista ja annoksen pienennyksen 7,4 %:lla lenvatinibia saaneista potilaista sekä pysyvän hoidon lopetuksen 5,5 %:ssa tapauksista.

Kliinisissä kokeissa, joissa 1327 potilasta sai lenvatinibia monoterapiana muihin indikaatioihin kuin HCC:n hoitoon, maksan vajaatoimintaa (mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia) raportoitiin 4 potilaalla (0,3 %), maksavaurioita 2 potilaalla (0,2 %), akuuttia hepatiittia 2 potilaalla (0,2 %) ja hepatosellulaarisia vaurioita yhdellä potilaalla (0,1 %).

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) maksatoksisuutta raportoitiin 33,7 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista ja asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 12,1 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 56,0 päivää. Lenvatinibihoidon keskeytti 5,2 % potilaista, annosta pienennettiin 3,0 %:lla potilaista ja hoidon lopetti 1,2 % potilaista.

Valtimotromboemboliat (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) valtimotromboemboliatapahtumia raportoitiin 5,4 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 2,3 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) valtimotromboemboliatapahtumia raportoitiin 2,3 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista.

Yhteensä 1 823:n lenvatinibia monoterapiana kliinisissä kokeissa saaneen potilaan joukossa oli kymmenen kuolemaan johtavanutta valtimotromboemboliatapausta (0,5 %) (viisi sydäninfarktia ja viisi aivoverisuonitapahtumaa).

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) valtimotromboembolioita raportoitiin 3,7 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista ja asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 2,2 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 59,0 päivää. Lenvatinibihoidon keskeytti 0,2 % potilaista ja hoidon lopetti 2,0 % potilaista.

Verenvuoto (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) verenvuotoa raportoitiin 34,9 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista (1,9 %:lla aste ≥ 3) ja 18,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (3,1 %:lla aste ≥ 3). Haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys oli $\geq 0,75$ % suurempi kuin lumelääkettä saavilla, olivat seuraavat: nenäverenvuoto (11,9 %), verivirtsaisuus (6,5 %), kontuusio (4,6 %), ienten verenvuoto (2,3 %), ulosteen verisyys (2,3 %), peräsuolen verenvuoto (1,5 %), verenpurkauma (1,1 %), peräpukamien verenvuoto (1,1 %), kurkunkään verenvuoto (1,1 %), hiussuonipurkauma (1,1 %) ja kallonsisäisen kasvaimen verenvuoto (0,8 %). Niistä tässä tutkimuksessa lenvatinibia saaneesta 16 potilaasta, joilla oli lähtötilanteessa keskushermostometastaaseja, yksi sai kuolemaan johtaneen kallonsisäisen verenvuodon.

Ensimmäisen verenvuotoepisodin alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla oli 10,1 viikkoa. Lenvatinibihoitoa ja lumelääkettä saavien potilaiden välillä ei havaittu eroa vakavien haittavaikutusten esiintyvyydessä (3,4 % vs. 3,8 %), hoidon ennenaikaiseen lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten esiintyvyydessä (1,1 % vs. 1,5 %), hoidon keskeyttämiseen johtaneiden haittavaikutusten esiintyvyydessä (3,4 % vs. 3,8 %) tai annoksen pienentämiseen johtaneiden haittavaikutusten esiintyvyydessä (0,4 % vs. 0 %).

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) verenvuotoa raportoitiin 24,6 %:lla potilaista ja 5,0 % näistä oli astetta ≥ 3 . Asteen 3 reaktioita esiintyi 3,4 %:lla, asteen 4 reaktioita 0,2 %:lla ja 7 potilaalla (1,5 %) ilmeni asteen 5 reaktio, joita olivat aivoverenvuoto, maha-suolikanavan yläosan verenvuoto, suolistoverenvuoto ja kasvaimen verenvuoto. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 11,9 viikkoa. Verenvuototapahtuma aiheutti annostuksen keskeytyksen 3,2 %:lla potilaista ja annoksen pienennyksen 0,8 %:lla potilaista sekä hoidon lopetuksen 1,7 %:lla potilaista.

Yhteensä 1 327:sta lenvatinibia monoterapiana kliinisissä kokeissa muuhun kuin HCC:n hoitoon saaneesta potilaasta 2 %:lla raportoitiin vähintään asteen 3 verenvuotoa; kolmella potilaalla (0,2 %) esiintyi asteen 4 verenvuotoa ja kahdeksalla potilaalla (0,6 %) asteen 5 verenvuotoa, mukaan lukien valtimoverenvuotoa, aivoverenvuotoa, kallonsisäistä verenvuotoa, kallonsisäisen kasvaimen verenvuotoa, veriokseksennusta, mustaa veriulostetta veriyskää ja kasvaimen verenvuotoa.

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) verenvuotoa raportoitiin 24,4 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista ja asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 3,0 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 65,0 päivää. Lenvatinibihoiton keskeytti 1,7 % potilaista, annosta pienennettiin 1,2 %:lla potilaista ja hoidon lopetti 1,7 % potilaista.

Hypokalsemia (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) hypokalsemiaa raportoitiin 12,6 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Hypokalsemian alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla oli 11,1 viikkoa. Asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia esiintyi 5,0 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Suurin osa näistä haittavaikutuksista hävisi tai lieveni, kun hoito keskeytettiin tai annosta pienennettiin. Hoito keskeytettiin 1,5 %:lla potilaista ja annosta pienennettiin 1,1 %:lla potilaista. Hoito lopetettiin pysyvästi yhdellä potilaalla, jolla oli asteen 4 hypokalsemia.

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) hypokalsemiaa raportoitiin 1,1 %:lla potilaista, ja asteen 3 reaktioita esiintyi 0,4 %:lla. Lenvatinibiannostus keskeytettiin hypokalsemian vuoksi yhdellä tutkittavalla (0,2 %), eikä annoksen pienennyksiä tai hoidon lopetuksia tapahtunut.

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) hypokalsemiaa raportoitiin 3,9 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista ja asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 1,0 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 148,0 päivää. Lenvatinibiannoksen muutoksia ei raportoitu.

Maha-suolikanavan puhkeama ja fistelin muodostuminen (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) maha-suolikanavan puhkeama tai fisteli raportoitiin 1,9 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) maha-suolikanavan puhkeama tai fisteli raportoitiin 1,9 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista.

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) fistelin muodostumisia raportoitiin 2,5 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista ja asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 2,5 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 117,0 päivää. Lenvatinibihoidon lopetti 1,0 % potilaista. Maha-suolikanavan puhkeamia raportoitiin 3,9 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista ja asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 3,0 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 42 päivää. Lenvatinibihoidon keskeytti 0,5 % potilaista ja hoidon lopetti 3,0 % potilaista.

Muulla kuin maha-suolikanavassa olevat fistelit (ks. kohta 4.4)

Lenvatinibin käyttöön on yhdistetty fistelitapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan. Mahan ja suoliston ulkopuolella sijaitsevia fisteleitä on raportoitu useassa eri käyttöaiheessa. Niiden ilmaantuminen on ajoittunut kahdesta viikosta yhteen vuoteen lenvatinibihoidon aloittamisen jälkeen; ilmaantumista edeltävän ajan mediaani on noin 3 kuukautta.

QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) QT/QTc-ajan pidentymistä raportoitiin 8,8 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista ja 1,5 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. QT-ajan pidentymä ylitti 500 ms 2 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista; lumelääkeryhmässä vastaavia pidentymiä ei raportoitu.

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) QT/QTc-ajan pidentymistä raportoitiin 6,9 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista. Yli 500 ms:n QTcF-ajan pidentymä esiintyi 2,4 %:lla potilaista.

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) QT-ajan pidentymistä raportoitiin 3,9 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista ja asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 0,5 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 115,5 päivää. Lenvatinibihoidon keskeytti 0,2 % potilaista ja lenvatinibiannosta pienennettiin 0,5 %:lla potilaista.

Veren tyreotropiinin kohoaminen (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) TSH-arvo oli 88 %:lla potilaista lähtötilanteessa korkeintaan 0,5 mU/l. Potilaista, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa normaali, TSH-arvo kohosi lähtötilanteen jälkeen suuremmaksi kuin 0,5 mU/l 57 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 14 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) 89,6 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa TSH-taso alle normaalin ylärajan. TSH-arvon nousu normaalin ylärajan yli havaittiin lähtötilanteen jälkeen 69,6 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista.

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin 68,2 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista ja asteen ≥ 3 reaktioita esiintyi 1,2 %:lla potilaista. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 62,0 päivää. Lenvatinibihoiton keskeytti 2,2 % potilaista ja lenvatinibiannosta pienennettiin 0,7 %:lla potilaista.

Veren tyreotropiinipitoisuuden kohoamista raportoitiin 12,8 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista eikä yhdelläkään potilaalla raportoitu asteen ≥ 3 reaktioita. Hoidon keskeytti 0,2 % potilaista.

Ripuli (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ripulia raportoitiin 67,4 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista (9,2 %:lla aste ≥ 3) ja 16,8 %:lla lumelääkeryhmän potilaista (ei asteen ≥ 3 tapahtumia).

HCC

Vaiheen 3 REFLECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ripulia raportoitiin 38,7 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista (4,2 %:lla aste ≥ 3).

EC

Vaiheen 3 tutkimuksessa 309 (ks. kohta 5.1) ripulia raportoitiin 54,2 %:lla lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista (7,6 % oli asteen ≥ 3 reaktioita). Lenvatinibihoiton keskeytti 10,6 % potilaista, annosta pienennettiin 11,1 %:lla potilaista ja hoidon lopetti 1,2 % potilaista.

Pediatriset potilaat

Tätä ryhmää koskevia kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.2).

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

DTC

Vähintään 75-vuotiailla potilailla esiintyi nuorempia potilaita enemmän asteen 3 tai 4 hypertensiota, proteinuriaa, ruokahalun heikentymistä ja kuivumista.

HCC

Vähintään 75-vuotiailla potilailla esiintyi nuorempia potilaita enemmän hypertensiota, proteinuriaa, ruokahalun heikentymistä, heikkoutta, kuivumista, pyöräytystä, pahoinvointia, perifeeristä turvotusta, kutinaa ja maksan enkefalopatiaa. Maksan enkefalopatiaa esiintyi yli kaksi kertaa enemmän vähintään 75-vuotiailla potilailla (17,2 %) kuin sitä nuoremmilla (7,1 %). Maksan enkefalopatiaan liittyi usein sairauden haitallisia piirteitä lähtötilanteessa tai muiden lääkevalmisteiden käyttöä samanaikaisesti. Myös valtimotromboemboliatapahtumia esiintyi enemmän tässä ikäryhmässä.

EC

Vähintään 75-vuotiailla potilailla esiintyi nuorempia potilaita enemmän virtsatieinfektioita ja asteen ≥ 3 hypertensiota (lisäys ≥ 10 % verrattuna alle 65-vuotiaisiin potilaisiin).

Sukupuoli

DTC

Naisilla esiintyi miehiä enemmän hypertensiota (mukaan lukien asteen 3 tai 4 hypertensiota), proteinuriaa ja käsi-jalkaoireyhtymää, kun taas miehillä esiintyi naisia useammin ejektiofraktion pienentymistä, maha-suolikanavan puhkeamia ja fisteleitä.

HCC

Naisilla esiintyi miehiä enemmän hypertensiota, väsymystä, EKG:ssä näkyvää QT-ajan pidentymistä ja hiustenlähtöä. Miehillä dysfoniaa esiintyi enemmän (26,5 %) kuin naisilla (12,3 %). Samoin painonlasku ja verihiutalemäärän pieneminen oli miehillä yleisempää. Maksan vajaatoimintaa havaittiin vain miehillä.

Etninen alkuperä

DTC

Aasialaisilla potilailla esiintyi valkoihoisia potilaita enemmän (ero ≥ 10 %) perifeeristä turvotusta, hypertensiota, väsymystä, käsi-jalkaoireyhtymää, proteinuriaa, suutulehdusta, trombosytopeniaa ja lihassärkyä. Valkoihoisilla potilailla esiintyi vastaavasti enemmän ripulia, painon laskua, pahoinvointia, oksentelua, ummetusta, voimattomuutta, vatsakipua, kipua raajoissa ja suun kuivumista. Lenvatinibiannosta pienennettiin suuremmalla osalla aasialaispotilaista verrattuna valkoihoisiin potilaisiin. Mediaaniaika annoksen ensimmäiseen pienennyskertaan oli aasialaisilla potilailla valkoihoisia potilaita lyhyempi ja päivittäin otettava keskimääräinen annos pienempi.

HCC

Aasialaisilla potilailla esiintyi valkoihoisia potilaita enemmän proteinuriaa, neutrofiilimäärän pienentymistä, verihiutalemäärän pienentymistä, valkosolun määrän pienentymistä ja PPE:tä, kun taas valkoihoisilla potilailla esiintyi enemmän väsymystä, maksan enkefalopatiaa, akuutteja munuaisvaurioita, ahdistusta, heikkoutta, pahoinvointia, trombosytopeniaa ja oksentelua.

EC

Aasialaisilla potilailla esiintyi valkoihoisia potilaita enemmän (ero ≥ 10 %) anemiaa, huonovointisuutta, neutrofiilimäärän pienentymistä, suutulehdusta, verihiutalemäärän pienentymistä, proteinuriaa ja PPE:tä, kun taas valkoihoisilla potilailla esiintyi enemmän limakalvotulehdusta, vatsakipua, ripulia, virtsatieinfektioita, painon laskua, hypomagnesemiaa, huimausta, voimattomuutta ja väsymystä.

Hypertensio lähtötilanteessa

DTC

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa hypertensio, esiintyi enemmän asteen 3 tai 4 hypertensiota, proteinuriaa, ripulia ja kuivumista sekä myös seuraavien haittavaikutusten vakavia tapauksia: kuivuminen, hypotensio, keuhkoembolia, pahanlaatuinen pleuraeffuusio, eteisvärinä ja maha-suolikanavan oireet (vatsakipu, ripuli, oksentelu).

Maksan vajaatoiminta

DTC

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa maksan vajaatoiminta, esiintyi enemmän hypertensiota, käsi-jalkaoireyhtymää sekä asteen 3 tai 4 hypertensiota, voimattomuutta, väsymystä ja hypokalsemiaa kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali.

HCC

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa Child-Pugh (CP) -pisteet 6 (noin 20 % REFLECT-tutkimuksen potilaista), esiintyi enemmän ruokahalun heikkenemistä, väsymystä, proteinuriaa, maksan enkefalopatiaa ja maksan vajaatoimintaa verrattuna potilaisiin, joiden CP-pisteet lähtötilanteessa olivat 5. Hepatotoksisia tapahtumia ja verenvuototapahtumia esiintyi myös enemmän CP-pisteet 6 saaneilla potilailla kuin CP-pisteet 5 saaneilla.

Munuaisten vajaatoiminta

DTC

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa munuaisten vajaatoiminta, esiintyi enemmän asteen 3 tai 4 hypertensiota, proteinuriaa, väsymystä, suutulehduksia, perifeeristä turvotusta, trombosytopeniaa, kuivumista, QT-ajan pidentymää, kilpirauhasen vajaatoimintaa, hyponatremiaa, veren tyreotropiinin kohoamista ja keuhkokuumetta kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Näillä potilailla esiintyi myös enemmän munuaisiin ja maksaan liittyviä haittavaikutuksia.

HCC

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa munuaisten vajaatoiminta, esiintyi enemmän väsymystä, hypotyroidismia, kuivumista, ripulia, ruokahalun heikkenemistä, proteinuriaa ja maksan enkefalopatiaa. Näillä potilailla esiintyi myös enemmän munuaisreaktioita ja valtimotromboembolisia tapahtumia.

Potilaat, joiden kehonpaino on < 60 kg

DTC

Alle 60 kg painavilla potilailla esiintyi enemmän käsi-jalkaoireyhtymää, proteinuriaa, asteen 3 tai 4 hypokalsemiaa ja hyponatremiaa sekä taipumus yleisempään asteen 3 tai 4 vähentyneeseen ruokahaluun.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurimmat kliinisesti tutkitut lenvatinibiannokset olivat 32 mg ja 40 mg päivässä. Kliinisissä tutkimuksissa on vahingossa tapahtuneiden annostusvirheiden takia otettu 40–48 mg:n kerta-annoksia. Useimmin havaitut haittavaikutukset näillä annoksilla olivat hypertensio, pahoinvointi, ripuli, väsymys, suutulehdus, proteinuria, päänsärky ja käsi-jalkaoireyhtymän paheneminen. Myös sellaisista yliannostustapauksista on raportoitu, joissa lenvatinibia on otettu 6–10 kertaa suositeltua vuorokausiannosta suurempana kerta-annoksena. Näissä tapauksissa haittavaikutukset (munuaisten ja

sydämen vajaatoiminta) olivat yhdenmukaisia lenvatinibin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa, tai haittavaikutuksia ei esiintynyt ollenkaan.

Oireet ja hoito

Lenvatinibin yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Jos yliannostusta epäillään, lenvatinibihoito tulee keskeyttää ja potilaalle tulee tarvittaessa antaa sopivaa elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX08

Lenvatinibi on multikinaasiestäjä, jolla on osoitettu olevan pääasiassa antiangiogeenisiä ominaisuuksia *in vitro* ja *in vivo*, ja *in vitro* -malleissa havaittiin myös suoraa tuumorin kasvua estävää vaikutusta.

Vaikutusmekanismi

Lenvatinibi on reseptorityrosiinikinaasin (RTK) estäjä, joka estää valikoivasti endoteelikasvutekijän (VEGF) reseptoreiden VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) ja VEGFR3 (FLT4) kinaasin aktiivisuutta ja lisäksi muita angiogeneesiä edistäviin ja onkogeenisiin reitteihin liittyviä reseptorityrosiinikinaaseja, mukaan lukien fibroblastikasvutekijän (FGF) reseptorit FGFR1, 2, 3 ja 4 sekä verihiutalekasvutekijän (PDGF) reseptorit PDGFR α , KIT ja RET.

Lisäksi lenvatinibilla oli selektiivinen, suora antiproliferatiivinen aktiivisuus heptosellulaarisissa solulinjoissa, mikä oli riippuvainen aktivoidusta FGFR-signaloinnista, mikä puolestaan liittyy lenvatinibin inhiboimaan FGFR-signalointiin.

Syngeneisissä hiiren kasvaimmalleissa lenvatinibi vähensi kasvaimen liittyviä makrofageja, lisäsi aktivoituneiden sytotoksisten T-solujen määrää ja sillä osoitettiin olevan suurempi kasvaimen kasvua ehkäisevä vaikutus yhdessä PD-1:n monoklonaalisen vasta-aineen kanssa verrattuna jompaankumpaan hoitoon yksinään.

Vaikka lenvatinibilla ei ole tehty suoranaisia tutkimuksia, hypertension vaikutusmekanismiin oletetaan välittyvän VEGFR2:n eston avulla verisuonten endoteelisoluissa. Samalla tavalla ilman suoranaisia tutkimuksia oletetaan myös proteinurian vaikutusmekanismiin välittyvän VEGFR1:n ja VEGFR2:n suppression avulla glomerulusten epiteelisoluissa.

Kilpirauhasen vajaatoiminnan toimintamekanismia ei ole täysin selvitetty.

Kliininen teho

Radiojodille resistentti erilaistunut kilpirauhassyöpä

SELECT-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 392 potilaalla oli radiojodille resistentti erilaistunut kilpirauhassyöpä, jonka etenemisestä oli näyttöä riippumattoman, keskitetysti tarkistetun röntgenologisen tarkastelun perusteella tutkimukseen osallistumista edeltävien 12 kuukauden aikana (+ 1 kuukauden ikkuna). Radiojodille resistenssi määriteltiin yhtenä tai useampana mitattavissa olevana leesion, johon ei kertynyt jodia tai joka eteni radiojodihoidosta huolimatta tai jonka kumulatiivinen radiojodiaktiivisuus oli > 600 mCi tai 22 GBq viimeisen annoksen yhteydessä vähintään 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Satunnaistaminen ositettiin maantieteellisen alueen (Eurooppa, Pohjois-Amerikka tai muu), aiemman VEGF/VEGFR-täsmähoidon (0 tai 1 aiemmin saatua VEGF/VEGFR-täsmähoitoa) ja iän (\leq 65 vuotta tai > 65 vuotta) perusteella. Ensisijainen tehoa koskevan lopputuloksen

vertailuperuste oli etenemisvapaa elossaoloaika, joka määritettiin sokkoutetun riippumattoman röntgenologisen arvion ja RECIST 1.1. -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1) avulla. Toissijaiset tehoa koskevan lopputuloksen vertailuperusteet olivat kokonaisvasteprosentti ja kokonaiselossaoloaika. Lumelääkehaaran potilailla oli mahdollisuus lenvatinibihoidon saamiseen heti, kun taudin eteneminen vahvistettiin.

Tutkimukseen sopivat potilaat, joiden sairaus oli mitattavissa RECIST 1.1 -kriteerein, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko lenvatinibia 24 mg kerran päivässä (n = 261) tai lumelääkettä (n = 131). Lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat ominaisuudet olivat hyvin tasapainotettuja kummassakin hoitoryhmässä. Satunnaistetusta 392 potilaasta 76,3 % ei ollut aiemmin saanut VEGF/VEGFR-täsmähoitoa, 49,0 % oli naisia ja 49,7 % oli eurooppalaisia. Potilaiden iän mediaani oli 63 vuotta. Histologisesti 66,1 %:lla oli vahvistetusti diagnosoitu papillaarinen kilpirauhassyöpä ja 33,9 %:lla follikulaarinen kilpirauhassyöpä, mukaan lukien 14,8 %:lla hürthle-solukarsinooma ja 3,8 %:lla kirkassolukarsinooma. Metastaaseja oli 99 %:lla potilaista: keuhkoissa 89,3 %:lla, imusolmukkeissa 51,5 %:lla, luustossa 38,8 %, maksassa 18,1 %:lla, keuhkopussissa 16,3 %:lla ja aivoissa 4,1 %:lla. ECOG-toimintakykyluokka oli suurimmalla osalla potilaista 0, 42,1 %:lla 1 ja 3,9 %:lla yli 1. Ennen tutkimukseen osallistumista annetun radiojodin kumuloituneen aktiivisuuden mediaani oli 350 mCi (12,95 GBq).

Elossaoloajan ilman taudin etenemistä osoitettiin olevan tilastollisesti merkitsevästi pidempi lenvatinibihoidon saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (p < 0,0001) (ks. kuva 1). Myönteinen vaikutus etenemisvapaaseen elossaoloaikaan nähtiin iän (yli tai alle 65 vuotta), sukupuolen, rodun, histologisen alatyypin, maantieteellisen alueen ja aiemmin saadun VEGF/VEGFR-täsmähoitojen (0 tai 1 kertaa) mukaisissa alaryhmissä. Ensisijaisen tehoanalyysin tekohetkellä lumelääkettä saamaan satunnaistetuista potilaista 109 (83,2 %) oli vaihtanut avoimeen lenvatinibihaaraan riippumattomaan arvioon perustuvan sairauden etenemisen vahvistuksen jälkeen.

Objektiivinen vasteosuus (täydellinen vaste + osittainen vaste) oli riippumattoman röntgenologisen arvion perusteella merkitsevästi (p < 0,0001) suurempi lenvatinibiryhmässä (64,8 %) kuin lumelääkeryhmässä (1,5 %). Lenvatinibihoidon saaneista potilaista 4 (1,5 %) saavutti täydellisen vasteen ja 165 (63,2 %) osittaisen vasteen. Lumelääkettä saaneista potilaista kukaan ei saavuttanut täydellistä vastetta ja 2 (1,5 %) saavutti osittaisen vasteen.

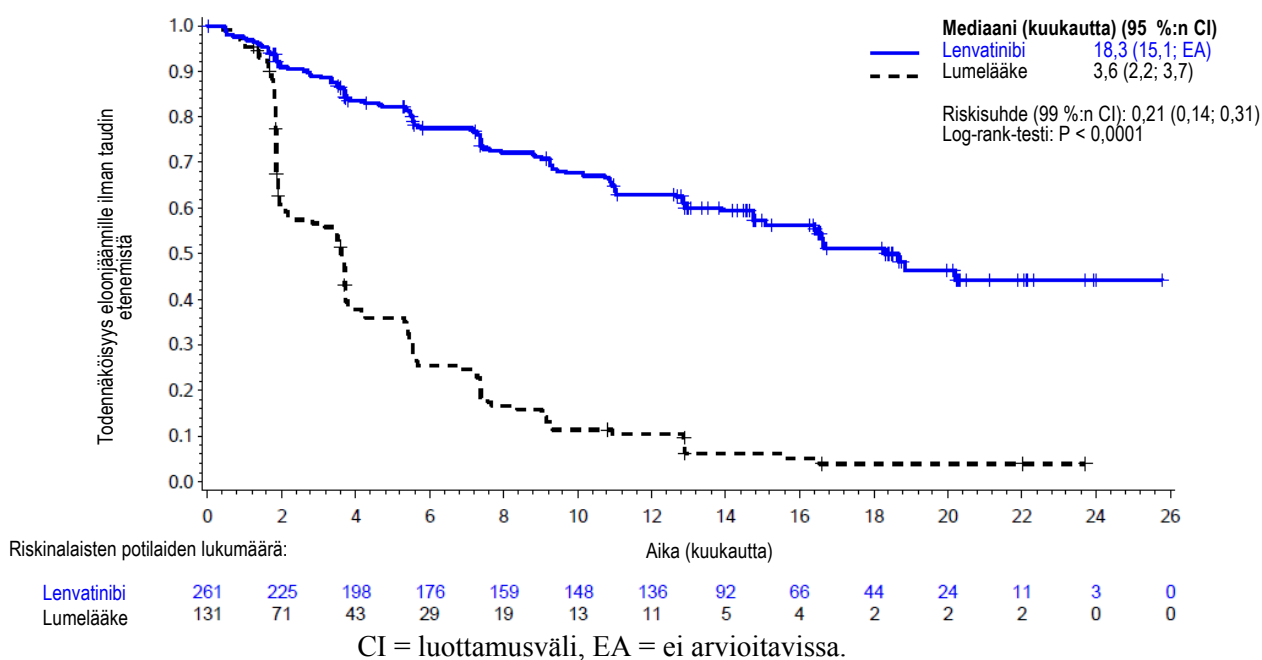
Ensimmäistä annoksen pienennystä edeltävän ajan mediaani oli 2,8 kuukautta. Objektiivista vastetta edeltävän ajan mediaani oli 2,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 1,9; 3,5). Potilaista, joilla lenvatinibi sai aikaan täydellisen tai osittaisen vasteen, 70,4 %:lla vaste havaittiin kuitenkin 30 vuorokauden kuluessa siitä, kun hoito 24 mg:n annoksilla oli aloitettu.

Kokonaiselossaolon analyysia sekoitti se, että lumelääkettä saavilla potilailla, joiden tauti vahvistetusti eteni, oli mahdollisuus vaihtaa avoimeen lenvatinibihaaraan. Hoitoryhmien kokonaiseloonjäännissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ensisijaisen tehoanalyysin kohdalla (riskisuhde = 0,73; 95 %:n luottamusväli: 0,50; 1,07, p = 0,1032). Tällöin kokonaiseloonjäännin mediaania ei ollut saavutettu lenvatinibiryhmässä tai lumelääkkeestä vaihtaneiden ryhmässä.

Taulukko 7 Tehoa koskevat tulokset DTC-potilaista		
	Lenvatinibi N = 261	Lumelääke N = 131
Elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS)^a		
Etenemisten tai kuolemien lukumäärä (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n CI)	18,3 (15,1; EA)	3,6 (2,2; 3,7)
Riskisuhde (99 %:n CI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
P-arvo ^b	< 0,0001	

Taulukko 7 Tehoa koskevat tulokset DTC-potilaista		
	Lenvatinibi N = 261	Lumelääke N = 131
Potilaat, jotka olivat saaneet 0 aiempaa VEGF/VEGFR-täsmähoitoa (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Etenemisten tai kuolemien lukumäärä	76	88
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n CI)	18,7 (16,4; EA)	3,6 (2,1; 5,3)
Riskisuhde (95 %:n CI) ^{b,c}	0,20 (0,14; 0,27)	
Potilaat, jotka olivat saaneet 1 aiempaa VEGF/VEGFR-täsmähoitoa (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Etenemisten tai kuolemien lukumäärä	31	25
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n CI)	15,1 (8,8; EA)	3,6 (1,9; 3,7)
Riskisuhde (95 %:n CI) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	
Objektiivinen vasteprosentti^a		
Objektiivisten vasteiden lukumäärä (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95 %:n CI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
P-arvo ^b	< 0,0001	
Täydellisten vasteiden lukumäärä	4	0
Osittaisten vasteiden lukumäärä	165	2
Objektiivista vastetta edeltävän ajan mediaani ^d kuukausina (95 %:n CI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Vasteen keston mediaani ^d kuukausina (95 %:n CI)	EA (16,8; EA)	EA (EA, EA)
Kokonaiseloönjäänti		
Kuolemien lukumäärä (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Kokonaiseloönjäänti mediaani kuukausina (95 %:n CI)	EA (22,0; EA)	EA(20,3; EA)
Riskisuhde (95 %:n CI) ^{b,e}	0,73 (0,50; 1,07)	
P-arvo ^{b,e}	0,1032	
CI = luottamusväli, EA = ei arvioitavissa, PFS = eloonjäänti ilman taudin etenemistä, RPSFT = järjestysluvun säilyttävä rakenteellinen vikaantumisaikamalli (Rank Preserving Structural Failure Time -malli), VEGF/VEGFR = endoteelikasvutekijä / endoteelikasvutekijän reseptori.		
a: Riippumaton radiologinen arvio.		
b: Ositettu maantieteellisen alueen (Eurooppa vs. Pohjois-Amerikka vs. muu), ikäryhmän (≤ 65 vuotta vs. > 65 vuotta) ja aiemman VEGF/VEGFR-täsmähoidon (0 vs. 1) mukaan.		
c: Arvioitu Coxin verrannollisten riskiteheyksien mallilla.		
d: Arvioitu Kaplan-Meierin menetelmällä; 95 %:n luottamusväli luotiin yleistetyin Brookmeyerin ja Crowleyn menetelmän avulla potilailta, joilla oli paras kokonaisvaste (täydellinen tai osittainen vaste).		
e: Vaihdon vaikutusta ei korjattu.		

Kuva 1 Kaplan-Meierin käyrä etenemisvapaasta elossaoloajasta – DTC



Hepatosellulaarinen karsinooma

Lenvatinibin kliininen tehokkuus ja turvallisuus on arvioitu kansainvälisessä, avoimessa, satunnaistetussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (REFLECT) potilailla, joilla on ei-resekoitavissa oleva hepatosellulaarinen karsinooma (HCC).

Yhteensä 954 potilasta satunnaistettiin 1:1 saamaan joko lenvatinibia (12 mg [jos paino lähtötilanteessa oli vähintään 60 kg] tai 8 mg [jos paino lähtötilanteessa oli alle 60 kg]) suun kautta kerran vuorokaudessa tai sorafenibia 400 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Potilaat voivat osallistua tutkimukseen, jos heidän maksan toimintakyky oli Child-Pugh-luokkaa A ja toimintakyky Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) -luokittelun mukaan 0 tai 1. Potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet systeemistä syöpähoitoa edenneeseen/ei-resekoitavaan hepatosellulaariseen karsinoomaan tai saaneet anti-VEGF-hoitoa, suljettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Aiemmin sädehoidolla tai lokoregionaalisella hoidolla hoidetuissa kohdeleesioissa piti näkyä radiografisia merkkejä sairauden etenemisestä. Potilaat, joilla näkyi kuvauksessa ≥ 50 %:n taudin maksa-affiisio, selkeä invaasio sappitiehyeeseen tai porttilaskimon päähaaraan (Vp4), suljettiin myös tutkimuksen ulkopuolelle.

- Lenvatinibi- ja sorafenibiryhmien väestöominaisuudet ja lähtötilanteen sairauden ominaisuudet olivat samanlaiset, ja ne on esitetty jäljempänä kaikista 954 satunnaistetusta potilaasta:
- mediaani-ikä: 62 vuotta
- miehiä: 84 %
- valkoihoisia: 29 %, aasialaisia: 69 %, mustia tai afrikkalaisamerikkalaisia: 1,4 %
- paino: < 60 kg – 31 %, 60–80 kg – 50 %, > 80 kg – 19 %
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0: 63 %, ECOG PS 1: 37 %
- Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %
- etiologia: hepatiitti B (50 %), hepatiitti C (23 %), alkoholi (6 %)
- makroskooppisen porttilaskimoinvaasion puuttuminen (MPVI): 79 %
- MPVI:n puuttuminen, kasvaimen leviäminen maksan ulkopuolelle (EHS) tai molemmat: 30 %
- piilevä kirroosi (erillisessä kuvantamisessa): 75 %

- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) -aste B: 20 %; BCLC-aste C: 80 %
- aiemmat hoidot: maksaresektio (28 %), sädehoito (11 %), lokoregionaalinen hoito, kuten transarteriaalinen (kemo-)embolisaatio (52 %), radiotaajuusablaatio (21 %) ja perkutaaninen etanoli-injektio (4 %)

Ensisijainen hoidon tehon päätemuuttuja oli kokonaiselinaika (OS). Lenvatinibi oli samanveroinen elinajan suhteen sorafenibiin verrattuna, HR = 0,92 [95 %:n CI (0,79; 1,06)] ja mediaanielinaika oli 13,6 kuukautta vs. 12,3 kuukautta (ks. taulukko 8 ja kuva 2). Sijaispäätemuuttujien (surrogate endpoints) (PFS ja ORR) tulokset on esitetty alla taulukossa 8.

Taulukko 8 REFLECT-tutkimuksen tehokkuustulokset HCC-potilaista				
Tehoparametri	Hasardisuhde ^{a, b} (95 %:n CI)	P-arvo ^d	Mediaani (95 %:n CI) ^e	
			Lenvatinibi (N = 478)	Sorafenibi (N = 476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	–	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS ^g (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	< 0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Prosenttiosuudet (95 %:n CI)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	–	< 0,00001	41 % (36 %; 45 %)	12 % (9 %; 15 %)

Tietojen katkaisupäivä: 13. marraskuuta 2016.

a Hasardisuhde (HR) on esitetty lenvatinibille verrattuna sorafenibiin, ja se perustuu Cox-malliin, joka sisältää hoitoryhmän yhtenä tekijänä.

b Ositettu (stratifioitu) alueittain (alue 1: Aasian–Tyynenmeren alue; alue 2: länsimaat), makroskooppinen porttilaskimoinvaasio tai leviäminen maksan ulkopuolelle tai molemmat (kyllä, ei), ECOG PS (0; 1) ja kehon paino (< 60 kg, ≥ 60 kg).

c Tulokset perustuvat vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.

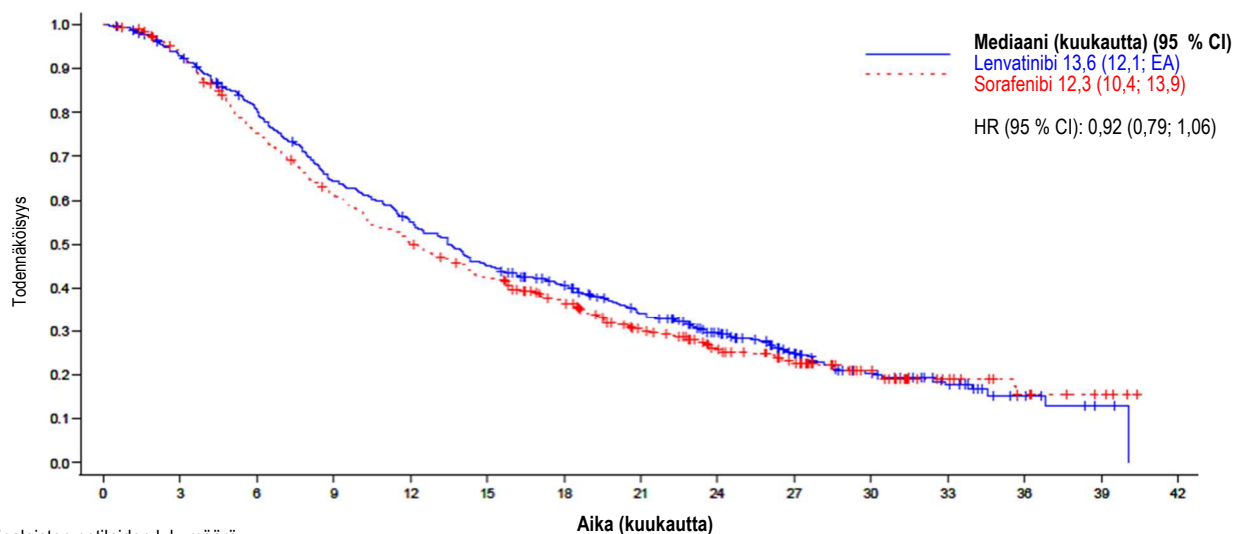
d P-arvo on lenvatinibin versus sorafenibin paremmuustestistä.

e Kvartiilit on arvioitu Kaplan–Meierin menetelmällä, ja 95 %:n luottamusvälit (CI) on arvioitu yleistetyllä Brookmeyerin ja Crowleyen menetelmällä.

f Kokonaisvaste (response rate) = (täydellinen tai osittainen vaste)

g Riippumattoman radiologisen tarkastuksen retrospektiivisen analyysin mukaan. Objektivisen vasteen mediaanikesto oli 7,3 (95 %:n CI 5,6; 7,4) kuukautta lenvatinibiryhmässä ja 6,2 (95 %:n CI 3,7; 11,2) kuukautta sorafenibiryhmässä.

Kuva 2 Kaplan–Meierin käyrä elinajan suhteen – HCC



Riskinalaisten potilaiden lukumäärä:

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

1. Tietojen katkaisupäivä: 13. marraskuuta 2016.
2. Hasardisuhteen ei-huononmuusmarginaali (HR: lenvatinibi vs. sorafenibi = 1,08).
3. Mediaani arvioitiin Kaplan–Meierin menetelmällä ja 95 %:n luottamusväli rakennettiin yleistetyllä Brookmeyerin ja Crowleyn menetelmällä.
4. HR arvioitiin Coxin suhteellisesta hasardimallista niin, että hoito oli erillinen muuttuja, ja ryhmiteltiin IxRS-ryhmittelykertoimilla. Efron-menetelmää käytettiin tasapistetilanteessa.
5. + = sensuroidut havainnot.

Aliryhmien stratifiointitekijöiden perusteella tehdyissä analyyseissä (MPVI:n tai EHS:n esiintyminen tai puuttuminen tai molemmat, ECOG PS 0 tai 1, kehonpaino < 60 kg tai ≥ 60 kg ja alue) HR yhdenmukaisesti suosi lenvatinibia sorafeinibin sijaan, lukuun ottamatta länsimaiden aluetta [HR 1,08 (95 %:n CI 0,82; 1,42)], potilaita, joilla ei ollut EHS:ä [HR 1,01 (95 %:n CI 0,78; 1,30)], ja potilaita, joilla ei ollut MPVI:tä, EHS:ää tai kumpaakaan [HR 1,05 (0,79; 1,40)]. Aliryhmäanalyyseiden tuloksia on tulkittava varoen.

Hoidon mediaanikesto oli 5,7 kuukautta (Q1: 2,9; Q3: 11,1) lenvatinibiryhmässä ja 3,7 kuukautta (Q1: 1,8; Q3: 7,4) sorafenibiryhmässä.

REFLECT-tutkimuksen molemmissa hoitoryhmissä mediaani kokonaiselinaika oli noin 9 kuukautta pidempi tutkittavilla, jotka saivat hoidon jälkeen syöpähoitoa, verrattuna niihin, jotka eivät saaneet. Lenvatinibiryhmässä mediaani kokonaiselinaika oli 19,5 kuukautta (95 %:n CI: 15,7; 23,0) tutkittavilla, jotka saivat hoidon jälkeen syöpähoitoa (43 %), ja 10,5 kuukautta (95 %:n CI: 8,6; 12,2) tutkittavilla, jotka eivät sitä saaneet. Sorafenibiryhmässä mediaani kokonaiselinaika oli 17,0 kuukautta (95 %:n CI: 14,2; 18,8) tutkittavilla, jotka saivat hoidon jälkeen syöpähoitoa (51 %), ja 7,9 kuukautta (95 %:n CI: 6,6; 9,7) tutkittavilla, jotka eivät sitä saaneet. Mediaani kokonaiselinaika oli noin 2,5 kuukautta pidempi lenvatinibiryhmässä verrattuna sorafenibiryhmään molemmissa tutkittavien alaryhmissä (hoidon jälkeisestä syöpähoidosta riippumatta).

Endometriumkarsinooma

Lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoiton tehoa tutkittiin tutkimuksessa 309. Tämä oli satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu monikeskustutkimus, joka tehtiin edennyttä EC:tä sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä platinapohjaista solunsalpaajahoitoa minä tahansa hoitomuotona, mukaan lukien neoadjuvanttihoitona tai adjuvanttihoitona. Tutkittavat olivat saattaneet saada yhteensä kahtakin platinapohjaista hoitoa, kunhan toinen oli annettu neoadjuvanttihoitona ja toinen adjuvanttihoitona. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli endometriaalinen stroomasarkooma (mukaan lukien karsinosarkooma), eikä potilaita, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus tai jokin sairaus, joka edellytti immuunivasteen heikentämistä. Satunnaistaminen ositettiin MMR-statuksen (mismatch repair, kahdentumisvirheiden korjaus) (dMMR tai pMMR [ei dMMR]) mukaan validoidun immunohistokemiallisen määrittelyn avulla. pMMR-osite ositettiin edelleen ECOG-toimintakykyluokan, maantieteellisen alueen ja aiemman lantion alueen sädehoidon mukaan. Potilaat satunnaistettiin (1:1) yhteen seuraavista hoitoryhmistä:

- lenvatinibi 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa, jota annettiin laskimoon 200 mg kolmen viikon välein
- tutkijan valinnan mukaan joko doksorubisiini 60 mg/m² kolmen viikon välein tai paklitakseli 80 mg/m² viikoittain, 3 viikkoa hoitoa / 1 viikon tauko.

Lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni RECIST v1.1. -kriteerien mukaisesti sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioimana, kunnes ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai pembrolitsumabihoitoa enintään 24 kuukauden ajan. Tutkimushoitoa voitiin jatkaa RECIST-kriteerien mukaisen taudin etenemisen jälkeenkin, jos tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä potilaalle ja potilas sietä hoitoa. Kaikkiaan 121/411 (29 %) lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneista potilaista jatkoi tutkimushoitoa RECIST-kriteerien mukaisen taudin etenemisen jälkeen. Etenemisen jälkeisen hoidon mediaanikesto oli 2,8 kuukautta. Kasvaimen tila arvioitiin 8 viikon välein.

Yhteensä 827 potilasta otettiin mukaan tutkimukseen ja satunnaistettiin saamaan joko lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa (n = 411) tai tutkijan valitsemana joko doksorubisiinia (n = 306) tai paklitakselia (n = 110). Näiden potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 65 vuotta (vaihteluväli 30–86), 50 % vähintään 65 vuotta; 61 % valkoihoisia, 21 % aasialaisia ja 4 % mustaihoisia; ECOG-toimintakykyluokka 0 (59 %) tai 1 (41 %); 84 %:lla pMMR-kasvainstatus ja 16 %:lla dMMR-kasvainstatus. Histologiset alatyypit olivat endometrioidi karsinooma (60 %), seroosinen karsinooma (26 %), kirkassolukarsinooma (6 %), sekamuotoinen (5 %) ja muu (3 %). Kaikki 827 potilasta olivat saaneet aiempaa systeemistä hoitoa EC:hen: 69 % oli saanut yhtä, 28 % kahta ja 3 % vähintään kolmea aiempaa systeemistä hoitoa. 37 % potilaista oli saanut aiemmin vain neodjuvanttihoitoa tai adjuvanttihoitoa.

Tutkimushoidon keston mediaani oli 7,6 kuukautta (vaihteluväli: 1 päivästä 26,8 kuukauteen). Lenvatinibialtistuksen keston mediaani oli 6,9 kuukautta (vaihteluväli: 1 päivästä 26,8 kuukauteen).

Ensisijaiset tehoa mittaavat lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselinaika (OS) ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) (jotka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä). Toissijaisia tehoa mittaavia lopputulosmuuttujia olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR), jonka arvioi BICR käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä. Etukäteen määritetyn välianalyysin ajankohtana, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 11,4 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–26,9 kuukautta), tutkimus osoitti kokonaiselinajan ja elinajan ilman taudin etenemistä parantuneen tilastollisesti merkitsevästi kaikki potilaat kattavassa populaatiossa.

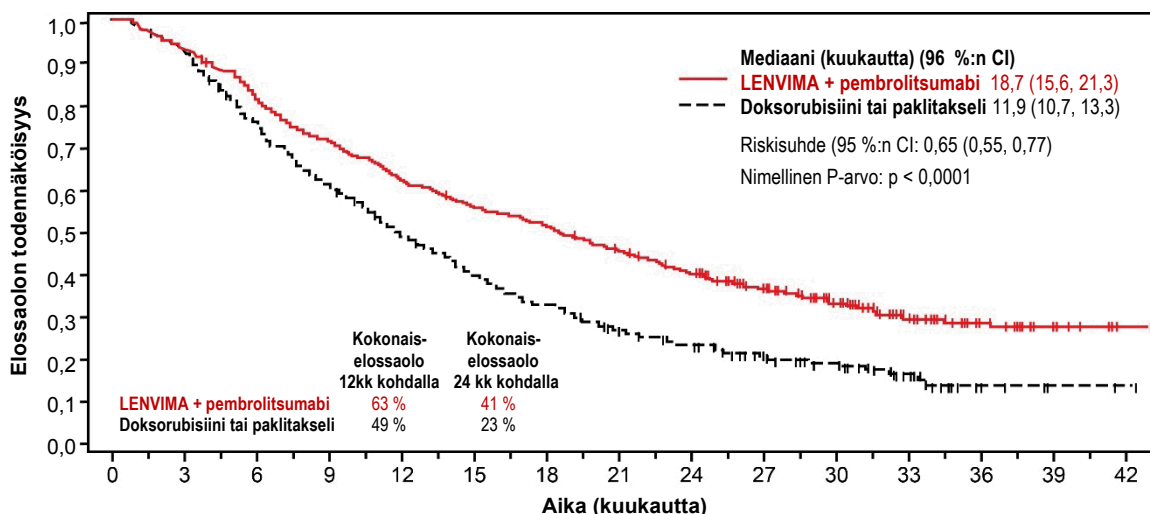
Tehon tulokset MMR-aliryhmittäin olivat yhdenmukaisia tutkimuksen kokonaistulosten kanssa.

Etukäteen määritetty lopullinen kokonaiselinajan analyysi tehtiin ilman korjausta multiplisiteetin suhteen. Tällöin seuranta oli jatkettu välianalyysin jälkeen vielä noin 16 kuukautta (seuranta-ajan mediaani yhteensä 14,7 kuukautta [vaihteluväli: 0,3–43,0 kuukautta]). Tehon tuloksista kaikki potilaat kattavassa populaatiossa on yhteenveto taulukossa 9 ja Kaplan–Meierin käyrä lopullisesta kokonaiselinajan analyysistä on esitetty kuvassa 3 ja elinaikaa ilman taudin etenemistä koskevasta välianalyysistä kuvassa 4.

Taulukko 9 Tutkimuksen 309 tehoa koskevat tulokset endometriumkarsinoomassa		
Päätetapahtuma	LENVIMA ja pembrolitsumabi N = 411	Dokso- rubisiini tai paklitakseli N = 416
OS		
Niiden potilaiden määrä (%), joilla tapahtuma	276 (67 %)	329 (79 %)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Riskisuhde ^a (95 %:n CI)	0,65 (0,55, 0,77)	
P-arvo ^b	< 0,0001	
PFS^d		
Niiden potilaiden määrä (%), joilla tapahtuma	281 (68 %)	286 (69 %)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Riskisuhde ^a (95 %:n CI)	0,56 (0,47, 0,66)	
P-arvo ^c	< 0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (95 %:n CI)	32 % (27, 37)	15 % (11,18)
Täydellinen vaste	7 %	3 %
Osittainen vaste	25 %	12 %
P-arvo ^f	< 0,0001	
Vasteen kesto^d		
Mediaani kuukausina ^g (vaihteluväli)	14,4 (yli 1,6; yli 23,7)	5,7 (yli 0,0; yli 24,2)

Taulukko 9 Tutkimuksen 309 tehoa koskevat tulokset endometriumkarsinoomassa		
Päätetapahtuma	LENVIMA ja pembrolitsumabi N = 411	Dokсорubisiini tai paklitakseli N = 416
a	Perustuu ositettuun Coxin regressiomalliin	
b	Yksipuolinen nimellinen P-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin (lopullinen analyysi). Etukäteen määritetyn kokonaiselinaikaa koskevan välianalyysin kohdalla, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 11,4 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–26,9 kuukautta) lenvatinin ja pembrolitsumabin yhdistelmän todettiin olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi kokonaiselinajan suhteen verrattuna dokсорubisiiniin tai paklitakseliin (HR: 0,62 [95 %:n CI: 0,51, 0,75] P-arvo < 0,0001).	
c	Yksipuolinen P-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin	
d	Etukäteen määritetyssä välianalyysissä	
e	Vaste: paras objektiivinen vaste vahvistettuna täydellisenä vasteena tai osittaisena vasteena	
f	Perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään ositettuna ECOG-toimintakykyluokan, maantieteellisen alueen ja aiemman lantion alueen sädehoidon mukaan.	
g	Perustuu Kaplan–Meierin estimaattiin	

Kuva 3 Kaplan–Meierin käyrä kokonaiselinajasta tutkimuksessa 309*

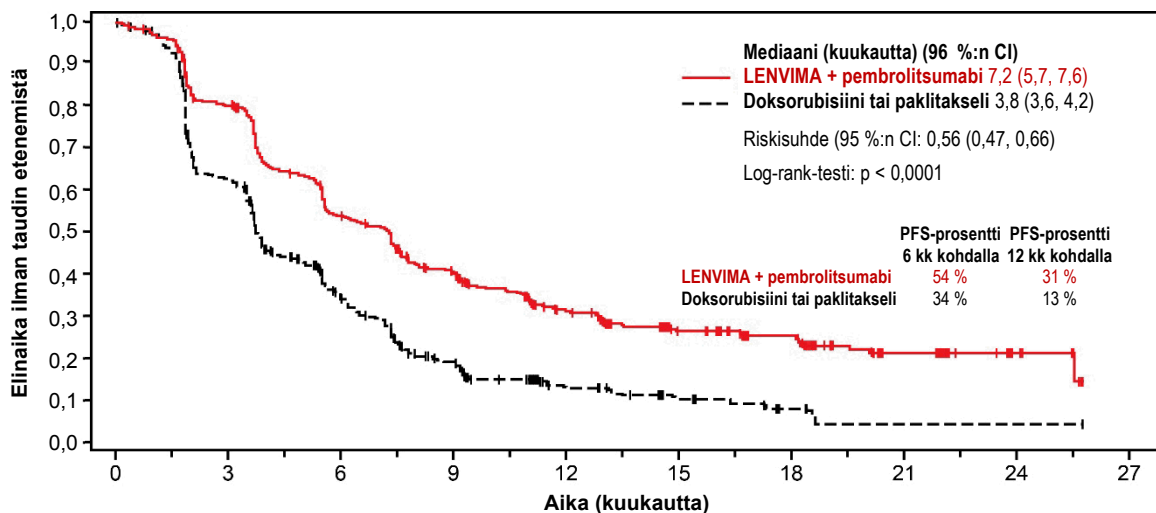


Riskinalaisten potilaiden lukumäärä:

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

*Tutkimussuunnitelmassa määritetyn lopullisen analyysin perusteella

Kuva 4 Kaplan–Meierin käyrä elinajasta ilman taudin etenemistä tutkimuksessa 309



Riskinalaisten potilaiden lukumäärä:

LENVIMA + pembrolitsumabi	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doksorubisiini tai paklitakseli	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

QT-ajan pidentyminen

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä perusteellisessa QT-tutkimuksessa 32 mg:n kerta-annos lenvatinibia ei pidentänyt QT/QTc-aikaa. QT/QTc-ajan pidentymistä on kuitenkin raportoitu useammin lenvatinibihoitoa saavilla kuin lumelääkettä saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset lenvatinibin käytöstä radiojodille resistentin erilaistuneen kilpirauhassyövän, hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) ja endometriumkarsinooman (EC) hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Lenvatinibin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu terveillä koehenkilöillä sekä koehenkilöillä, joilla on maksan vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta ja kiinteitä kasvaimia.

Imeytyminen

Lenvatinibi imeytyy nopeasti suun kautta annon jälkeen; tyypillisesti havaittu t_{max} -arvo on 1–4 tuntia annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuta imeytymisen määrään, mutta se hidastaa imeytymistä. Terveille koehenkilöille ruoan kanssa annettaessa huippupitoisuus plasmassa viivästyy 2 tunnilla. Absoluuttista biologista hyötyosuutta ihmisellä ei ole määritetty, mutta tiedot massasetutkimuksesta viittaavat noin 85 %:iin. Suun kautta annetun annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli hyvä koirilla (70,4 %) ja apinoilla (78,4 %).

Jakautuminen

Lenvatinibin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on runsasta *in vitro*: 98–99 % (0,3–30 µg/ml, mesilaatti). Lenvatinibi sitoutui pääasiassa albumiiniin sekä vähäisemmässä määrin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja γ-globuliiniin.

Veren ja plasman lenvatinibipitoisuuksien suhde *in vitro* vaihteli välillä 0,589–0,608 (0,1–10 µg/ml, mesilaatti).

Lenvatinibi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti. Lenvatinibi ei ole OAT1:n, OAT3:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, OCT2:n, MATE1:n, MATE2-K:n tai sappisuolan vientipumpun BSEP:n substraatti.

Potilailla ensimmäisen annoksen näennäisen jakaantumistilavuuden mediaani (V_z/F) vaihteli välillä 50,5–92 l, ja se oli yleisesti ottaen yhdenmukainen annosryhmien (3,2–32 mg) välillä. Vastaava vakaan tilan näennäisen jakaantumistilavuuden mediaani vaihteli välillä 43,2–121 l, ja se oli myös yleisesti ottaen yhdenmukainen annosryhmien välillä.

Biotransformaatio

Sytokromi P450 3A4:n osoitettiin *in vitro* olevan pääasiallinen (> 80 %) lenvatinibin P450-välitteiseen metaboliaan osallistuva isoformi. *In vivo* -tiedot kuitenkin osoittivat ei-P450-välitteisten reittien osallistuvan merkittävässä määrin lenvatinibin kokonaismetaboliaan. Näin ollen CYP 3A4:n indusoijilla ja estäjillä oli minimaalinen vaikutus lenvatinibille altistukseen *in vivo* (ks. kohta 4.5).

Lenvatinibin demetyloituneen muodon (M2) havaittiin olevan pääasiallinen metaboliitti ihmisen maksan mikrosomeissa. Pääasialliset metaboliitit ihmisen ulosteessa, M2' ja M3', muodostuivat M2-metaboliitista ja lenvatinibista aldehydioksidaasin avulla.

Plasmanäytteissä, jotka kerättiin 24 tunnin sisällä annosta, lenvatinibin osuus radioaktiivisuudesta plasman radiokromatogrammeissa oli 97 %, kun taas M2-metaboliitin osuus oli 2,5 %. $AUC_{(0-inf)}$ -arvon perusteella lenvatinibin osuus kokonaisradioaktiivisuudesta plasmassa oli 60 % ja osuus kokonaisradioaktiivisuudesta veressä 64 %.

Ihmisillä tehdyn massatasapaino/eritys-tutkimuksen tiedot osoittavat lenvatinibin metaboloituvan ihmisillä voimakkaasti. Pääasiallisten metaboliareittien havaittiin ihmisillä olevan hapettuminen aldehydioksidaasin avulla, demetylaatio CYP3A4:n avulla, glutationin konjugaatio, jossa O-aryyliryhmä (kloorifenyyliosa) eliminoituu, sekä näiden reittien yhdistelmät ja niitä seuraavat biotransformaatiot (esim. glukuronidaatio, glutationiosan hydrolyysi, kysteiniiosan pilkkoutuminen sekä kysteinyyliglysiiniin ja kysteiniin konjugaattien molekyyllinsisäinen uudelleen ryhmittymisen ja sitä seuraava dimerisaatio). Nämä metaboliset reitit *in vivo* ovat yhdenmukaisia ihmisten biomateriaaleilla tehtyjen *in vitro* -kokeiden tulosten kanssa.

Kuljettajaproteiineilla tehtyt *in vitro* -kokeet

Seuraavien kuljettajaproteiinien kliinisesti merkittävä esto suljettiin pois, kun katkaisukohtana oli $IC_{50} > 50 \times C_{max, sitoutumaton}$: OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 ja BSEP.

Lenvatinibin P-gp- ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP) -välitteistä kuljettajaproteiinitoimintaa estävä vaikutus oli minimaalinen tai olematon. Myöskään P-gp mRNA:n ekspressiota indusoivaa vaikutusta ei havaittu.

Lenvatinibin OATP1B3:a ja MATE2-K:ta estävä vaikutus oli minimaalinen tai olematon. Lenvatinibi estää heikosti MATE1:tä. Lenvatinibi ei estänyt aldehydioksidaasitoimintaa ihmisen maksasolujen sytosolissa.

Eliminaatio

Pitoisuus plasmassa laskee biekspotentiaalisesti huippupitoisuuden (C_{max}) jälkeen. Lenvatinibin keskimääräinen terminaalinen eksponentiaalinen puoliintumisaika on noin 28 tuntia.

Kun radioaktiivisesti merkittyä lenvatinibia annettiin 6 potilaalle, joilla oli kiinteitä kasvaimia, noin kaksi kolmannesta radioaktiivisesta merkkiaineesta poistui ulosteen mukana ja yksi neljännes virtsan mukana. M3-metaboliitti oli tärkein analytti ulosteessa (noin 17 % annoksesta) ja sen jälkeen M2' (noin 11 % annoksesta) ja M2 (noin 4,4 % annoksesta).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annosten suhteellisuus ja kumuloituminen

Potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia ja joille annettiin yksittäisiä tai useita lenvatinibiannoksia kerran päivässä, lenvatinibilille altistus (C_{\max} ja AUC) kasvoi suorassa suhteessa annettuun annokseen annosvälillä 3,2–32 mg kerran päivässä.

Lenvatinibin kumuloituminen vakaassa tilassa on minimaalista. Tällä alueella kumuloitumisindeksi (Rac) vaihteli välillä 0,96 (20 mg) - 1,54 (6,4 mg). HCC-tutkittavien, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, Rac oli samanlainen kuin muiden kiinteiden kasvainten osalta on ilmoitettu.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Lenvatinibin farmakokinetiikkaa 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen arvioitiin 6 koehenkilöllä, joilla oli lievä (Child-Pugh A) tai keskivaikea (Child-Pugh B) maksan vajaatoiminta. Lisäksi arvioitiin 5 mg:n annosta 6 koehenkilöllä, joilla oli vaikea (Child-Pugh C) maksan vajaatoiminta. Verrokkeina käytettiin kahdeksaa tervettä, demografisesti kaltaistettua henkilöä, jotka saivat 10 mg:n annoksen.

Annoskorjattujen AUC_{0-t} - ja AUC_{0-inf} -arvojen perusteella lenvatinibilille altistus oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä 119 %, keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 107 % ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 180 % normaalista. On todettu, että plasman proteiineihin sitoutuminen maksan vajaatoimintaa sairastavien henkilöiden plasmassa oli samanlaista kuin kaltaistetuilla terveillä henkilöillä, eikä pitoisuudella havaittu olevan riippuvuussuhdetta.

Annostussuosituksot, ks. kohta 4.2.

HCC-potilaista, joilla on Child-Pugh B (keskivaikea maksan vajaatoiminta, 3 lenvatinibilla hoidettua potilasta keskeisessä tutkimuksessa), ei ole riittäviä tietoja, ja HCC-potilaista, joilla on Child-Pugh C (vaikea maksan vajaatoiminta), ei ole tietoja. Lenvatinibi eliminoituu pääasiassa maksan kautta ja altistus voi olla suurempi näillä potilasryhmillä.

Puoliintumisajan mediaani oli verrannollinen koehenkilöillä, joilla oli lievä, keskivaikea ja vaikea maksan vajaatoimintaa sekä myös normaali maksan toiminta, ja se vaihteli välillä 26–31 tuntia. Lenvatinibiannoksen virtsaan erittyvä osuus oli pieni kaikissa kohorteissa (< 2,16 % hoitokohortista riippumatta).

Munuaisten vajaatoiminta

Lenvatinibin farmakokinetiikkaa 24 mg:n kerta-annoksen jälkeen arvioitiin 6 koehenkilöllä, joilla oli lievä, keskivaikea, tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä 8 terveellä, demografisesti kaltaistetulla verrokillä. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita ei tutkittu.

Lenvatinibilille altistuminen, AUC_{0-inf} tietoihin perustuen, oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä 101 %, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä 90 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä 122 % normaaliin koehenkilöiden arvosta. On todettu, että plasman proteiineihin sitoutuminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien henkilöiden plasmassa oli samanlaista kuin kaltaistetuilla terveillä henkilöillä, eikä pitoisuudella havaittu olevan riippuvuussuhdetta. Annostussuosituksot, ks. kohta 4.2.

Ikä, sukupuoli, paino, rotu

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka käsitti enintään 24 mg lenvatinibia kerran päivässä saavia potilaita, iällä, sukupuolella, painolla ja rodulla (japanilainen vs. muu, valkoihoinen vs. muu) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta puhdistumaan (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Pediatrisia potilaita ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuutta arvioivissa tutkimuksissa (kesto enintään 39 viikkoa) lenvatinibi aiheutti toksikologisia muutoksia eri elimissä ja kudoksissa. Muutokset liittyivät lenvatinibin odotettuihin farmakologisiin vaikutuksiin, ja niitä olivat glomerulopatia, kivesten solukato, munasarjojen follikulaarinen atresia, maha-suolikanavan muutokset, luuston muutokset, lisämunuaisten muutokset (rotilla ja koirilla) ja valtimoleesiot (arteriaalinen fibrinoidi nekroosi, mediaalinen rappeuma tai verenvuoto) rotilla, koirilla ja cynomolgus-apinoilla. Maksatoksisuuteen liittyvää transaminaasipitoisuuksien kohoamista havaittiin myös rotilla, koirilla ja apinoilla. Toksikologisten muutosten havaittiin hävinneen 4 viikkoa kestäneen palautumisjakson lopussa kaikilla tutkituilla eläinlajeilla.

Genotoksisuus

Lenvatinibi ei ollut genotoksinen.

Lenvatinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Lenvatinibin vaikutusta hedelmällisyyteen arvioivia erityisiä eläintutkimuksia ei ole tehty. Toistuvien annosten toksisuutta arvioivissa eläintutkimuksissa havaittiin kuitenkin muutoksia kiveksissä (sientiehyiden epiteelin solukatoa) ja munasarjoissa (follikulaarista atresiaa) altistuksilla, jotka vastasivat 11–15-kertaista (rotta) tai 0,6–7-kertaista (apina) odotettua kliinistä altistusta (perustuu AUC-arvoon) ihmisen suurimmalla siedetyllä annoksella. Näiden löydösten havaittiin korjautuneen 4 viikon pituisen palautumisjakson lopussa.

Lenvatinibin anto organogeneesin aikana johti rotilla alkiokuolemiin ja teratogeenisuuteen (sikiöiden ulkoisiin ja luuston poikkeavuuksiin) altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin kliininen altistus (perustuu AUC-arvoon) ihmisen suurimmalla siedetyllä annoksella, ja kaneilla alkiokuolemiin ja teratogeenisuuteen (sikiöiden ulkoisiin, sisäelinten ja luuston poikkeavuuksiin) kehon pinta-alan (mg/m^2) perusteella ihmisen suurinta siedettyä annosta vastaavalla altistuksella. Nämä löydökset viittaavat mahdolliseen teratogeenisuuteen, joka todennäköisesti liittyy lenvatinibin farmakologiseen aktiivisuuteen verisuonien kasvua estävänä aineena.

Lenvatinibi ja sen metaboliitit erittyvät rottien rintamaitoon.

Toksisuustutkimukset nuorilla eläimillä

Kuolleisuus oli annosta rajoittava toksisuus nuorilla rotilla, joille anto aloitettiin 7:nä tai 21:nä postnataalisena päivänä, ja se havaittiin altistuksilla, jotka olivat 125 tai 12 kertaa pienempiä kuin altistustasot, joilla aikuisilla rotilla havaittiin kuolleisuutta, mikä viittaa siihen, että herkkyys toksisuudelle lisääntyy nuorenevan iän myötä. Kuolleisuus voidaan siten yhdistää pohjukaissuolen primaarileesioihin liittyviin komplikaatioihin, ja kuolleisuutta voi mahdollisesti lisätä kehittymättömiin elimiin kohdistunut toksisuus.

Lenvatinibin toksisuus oli voimakkaampaa rotilla, joille anto aloitettiin 7:nä postnataalisena päivänä, kuin rotilla, joille anto aloitettiin 21:nä postnataalisena päivänä ja kuolleisuutta ja tiettyjä toksisuuksia havaittiin aikaisemmin nuorilla rotilla, joiden annos oli 10 mg/kg, kuin aikuisilla rotilla, jotka saivat samansuuruisen annoksen. Nuorilla rotilla havaittiin lisäksi kasvun hidastumista, fyysisen kehityksen sekundaarista viivästymistä ja farmakologisiin vaikutuksiin yhdistettyjä leesioita (etuhampaissa, reisiluussa [kasvurustossa], munuaisissa, lisämunuaisissa ja pohjukaissuolessa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Kalsiumkarbonaatti
Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Matalasubstituoitu hydroksipropyyliselluloosa
Talkki

Kapselin kuori

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Sellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Kaliumhydroksidi
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyamidi/alumiini/PVC/alumiini -läpipainopakkaukset, jotka sisältävät 10 kapselia. Yksi pakkaus sisältää 30, 60 tai 90 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hoitajien ei pidä avata kapselia, jotta he välttyvät toistuvalla altistukselta kapselin sisällölle.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Suspension valmistus ja anto:

- Suspensio voidaan valmistaa veteen, omenamehuun tai maitoon. Jos suspensio annetaan ravitsemusletkun kautta, se on valmistettava veteen.
- Pane määrättyä annosta vastaava määrä kapseleita (enintään 5 kapselia) pieneen astiaan (tilavuudeltaan noin 20 ml tai 4 teelusikallista) tai mittaruiskuun (20 ml). Älä riko tai murskaa kapseleita.
- Lisää astiaan tai mittaruiskuun 3 ml nestettä. Odota 10 minuuttia, jotta kapselin kuori

(ulkopinta) liukenee, ja sitten sekoita tai ravista seosta 3 minuutin ajan, kunnes kapselit ovat täysin liuenneet.

- Jos käytät mittaruiskua, sulje se korkilla, irrota mäntä ja lisää neste ruiskuun toisella ruiskulla tai kalibroidulla tiputtimella. Kiinnitä mäntä takaisin paikalleen ennen sekoittamista.
- Anna astian tai mittaruiskun koko sisältö. Suspensio voidaan antaa astiasta suoraan suuhun tai mittaruiskusta suoraan suuhun tai ravitsemusletkun kautta.
- Lisää seuraavaksi astiaan tai mittaruiskuun vielä 2 ml nestettä toisella ruiskulla tai tiputtimella. Pyöritä tai ravista nesteseosta ja anna potilaalle. Varmista, että koko annos on otettu, toistamalla tämä vaihe vähintään kahdesti, kunnes jäämiä ei enää näy.

Huomaa: Yhteensopivuus on vahvistettu seuraavien suhteen: polypropeeniruiskut ja läpimitaltaan vähintään 5 F:n ravitsemusletkut (polyvinyylidikloridi- tai polyuretaaniletku), läpimitaltaan vähintään 6 F:n (silikoniletku) ja läpimitaltaan enintään 16 F:n polyvinyylidikloridi-, polyuretaani- ja silikoniletkut.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Lenvima 4 mg kovat kapselit

EU/1/15/1002/001
EU/1/15/1002/003
EU/1/15/1002/004

Lenvima 10 mg kovat kapselit

EU/1/15/1002/002
EU/1/15/1002/005
EU/1/15/1002/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. toukokuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LENVIMA 4 mg kapseli, kova
lenvatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää lenvatinibimesilaattia vastaten 4 mg lenvatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1002/001 (Pakkauskoko 30 kovaa kapselia)
EU/1/15/1002/003 (Pakkauskoko 60 kovaa kapselia)
EU/1/15/1002/004 (Pakkauskoko 90 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

LENVIMA 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LENVIMA 4 mg kapseli, kova
lenvatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Eisai

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LENVIMA 10 mg kapseli, kova
lenvatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää lenvatinibimesilaattia vastaten 10 mg lenvatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1002/002 (Pakkauskoko 30 kovaa kapselia)
EU/1/15/1002/005 (Pakkauskoko 60 kovaa kapselia)
EU/1/15/1002/006 (Pakkauskoko 90 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

LENVIMA 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LENVIMA 10 mg kapseli, kova
lenvatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Eisai

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

LENVIMA 4 mg kapseli, kova

LENVIMA 10 mg kapseli, kova

lenvatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä LENVIMA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat LENVIMA-valmistetta
3. Miten LENVIMA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LENVIMA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä LENVIMA on ja mihin sitä käytetään

Mitä LENVIMA on

LENVIMA on lääke, jonka vaikuttava aine on lenvatinibi. Sitä käytetään aikuisten etenevän ja pitkälle edenneen kilpirauhassyövän hoitoon, kun hoito radioaktiivisella jodilla ei ole auttanut pysäyttämään sairautta.

LENVIMAA voidaan käyttää myös yksinään maksasyövän (*hepatosellulaarisen karsinoman*) hoitoon aikuisille, jotka eivät aiemmin ole saaneet hoitoa toisella syöpälääkkeellä, joka kulkee veren mukana. LENVIMAA määrätään levinneeseen maksasyöpään tai maksasyöpään, jota ei voi poistaa leikkauksella.

LENVIMAA voidaan käyttää myös yhdessä toisen syöpälääkkeen pembrolitsumabin kanssa edenneen kohdun limakalvon syövän (*endometriumkarsinoman*) hoitoon aikuisilla, joiden syöpä on levinnyt sen jälkeen, kun he ovat saaneet aiemmin hoitoa toisella syöpälääkkeellä, joka kulkee veren mukana, eikä syöpää voi poistaa leikkauksella tai sädehoidolla.

Miten LENVIMA toimii

LENVIMA estää reseptorityrosiinikinaaseiksi (RTK) kutsuttujen proteiinien toimintaa. Nämä proteiinit osallistuvat uusien verisuonten muodostukseen. Verisuonet kuljettavat happea ja ravinteita soluihin ja auttavat niitä kasvamaan. Näitä proteiineja voi olla runsaasti syöpäsoluissa, ja niiden toimintaa estämällä LENVIMA saattaa hidastaa syöpäsolujen lisääntymisnopeutta ja kasvaimen kasvunopeutta ja auttaa katkaisemaan syövän tarvitseman verensaannin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat LENVIMA-valmistetta

Älä ota LENVIMA-valmistetta, jos

- olet allerginen lenvatinibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- imetät (ks. alempana oleva kohta Ehkäisy, raskaus ja imetys).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat LENVIMA-valmistetta, jos

- sinulla on korkea verenpaine
- olet nainen ja voit tulla raskaaksi (ks. jäljempänä oleva kohta Ehkäisy, raskaus ja imetys)
- sinulla on aiemmin ollut sydänvaivoja tai aivohalvauksia
- sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja
- sinulle on äskettäin tehty leikkaus tai olet saanut sädehoitoa
- tarvitset suuren leikkauksen. Lääkäri saattaa harkita LENVIMAN annon lopettamista, jos sinulle tehdään suuri leikkaus, sillä LENVIMA saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. LENVIMAN käyttöä voidaan jatkaa, kun on varmistuttu siitä, että haavat ovat riittävästi parantuneet
- olet yli 75-vuotias
- etninen alkuperäsi on muu kuin valkoihoinen tai aasialainen
- painat alle 60 kg
- sinulla on aiemmin ollut fisteleiksi kutsuttuja epänormaaleja yhteyksiä kehosi elinten välillä tai elimen ja ihon välillä
- sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä
- sinulla on tai on ollut kipua suussa, hampaissa ja/tai leuassa, turvotusta tai haavoja suun sisäpinnolla, leuan tunnottomuutta tai raskasta tunnetta leuassa tai hampaiden löystymistä. Sinua saatetaan kehottaa käymään hammastarkastuksessa ennen LENVIMA-hoidon aloittamista, sillä LENVIMA-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu olleen leuan luuvaurioita (luukuolio). Jos tarvitset kajoavaa hammashoitoa tai hammasleikkauksen, kerro hammaslääkärille, että saat LENVIMA-hoitoa, etenkin, jos saat tai olet saanut bisfosfonaatteja injektioina (niitä käytetään luustosairauksien hoitoon tai estämiseen)
- saat parhaillaan tai olet saanut lääkkeitä osteoporoosin hoitoon (antiresorptiiviset lääkkeet) tai syöpälääkkeitä, jotka muuttavat verisuonten muodostumista (nk. angiogeneesin estäjät), koska leuan luuvaurioiden riski saattaa olla suurentunut.

Ennen kuin otat LENVIMAA, lääkäri saattaa tehdä sinulle kokeita esimerkiksi verenpaineesi ja maksan ja munuaisten toimintasi tarkistamiseksi sekä mahdollisen veren alhaisen suolapitoisuuden ja korkean tyreotropiinipitoisuuden havaitsemiseksi. Lääkäri keskustelee näiden kokeiden tuloksista kanssasi ja päättää, voidaanko sinulle antaa LENVIMAA. Saatat tarvita hoitoa muilla lääkkeillä, LENVIMA-annostasi on ehkä pienennettävä tai joudut olemaan erityisen varovainen tavallista suuremman haittavaikutusriskin vuoksi.

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat LENVIMAA.

Lapset ja nuoret

LENVIMAA ei suositella käytettäväksi lapsille ja nuorille. LENVIMAN vaikutuksia alle 18-vuotiaisiin ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja LENVIMA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja ilman reseptiä saatuja lääkkeitä.

Ehkäisy, raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Jos voit tulla raskaaksi, käytä erittäin tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen ottamisen aikana sekä ainakin yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Ei tiedetä, voiko LENVIMA vähentää suun kautta otettavan ehkäisytablettien vaikutusta, ja jos tämä on tavanomainen ehkäisymenetelmäsi, sinun on huolehdittava siitä, että käytät lisäksi myös estemenetelmää kuten pessaria tai kondomia, jos olet yhdynnässä LENVIMA-hoidon aikana.
- Älä ota LENVIMAA, jos suunnittelet raskaaksi tulemistasi hoidon aikana. Lääke voi aiheuttaa vakavaa haittaa vauvallesi.

- Jos tulet raskaaksi LENVIMA-hoidon aikana, kerro asiasta välittömästi lääkärille. Lääkäri auttaa sinua päättämään, onko hoitoa jatkettava.
- Älä imetä, jos otat LENVIMAA. Lääke kulkeutuu rintamaitoon ja voi aiheuttaa vakavaa haittaa imetettävälle vauvallesi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

LENVIMA voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita. Älä aja tai käytä koneita, jos sinua huimaa tai tunnet olosi väsyneeksi.

3. Miten LENVIMA-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Kilpirauhassyöpä

- Suositeltu LENVIMA-annos on yleensä 24 mg kerran vuorokaudessa (kaksi 10 mg:n kapselia ja yksi 4 mg:n kapseli).
- Jos sinulla on vaikeita maksa- tai munuaisvaivoja, suositeltu annos on 14 mg kerran vuorokaudessa (yksi 10 mg:n kapseli ja yksi 4 mg:n kapseli).
- Lääkäri voi pienentää annostasi, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia.

Maksasyöpä

- Suositeltu LENVIMA-annos määräytyy kehonpainosi mukaan, kun aloitat hoidon. Annos on yleensä 12 mg kerran vuorokaudessa (kolme 4 mg:n kapselia), jos painat vähintään 60 kg, ja 8 mg (kaksi 4 mg:n kapselia), jos painat alle 60 kg.
- Lääkäri voi pienentää annosta, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia.

Kohtusyöpä

- Suositeltu LENVIMA-annos on 20 mg kerran vuorokaudessa (kaksi 10 mg:n kapselia) yhdessä pembrolitsumabin kanssa. Lääkäri antaa pembrolitsumabin injektiona laskimoon, joko 200 mg kolmen viikon välein tai 400 mg kuuden viikon välein.
- Lääkäri voi pienentää annosta, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Voit ottaa kapselit ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Älä avaa kapseleita, jotta et altistu niiden sisällölle.
- Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Jos et voi niellä kapseleita kokonaisina, voit tehdä niistä nesteseoksen sekoittamalla ne veteen, omenamehuun tai maitoon. Nesteseoksen voi ottaa suun kautta tai ravitsemusletkun kautta. Jos se otetaan ravitsemusletkun kautta, nesteseos on valmistettava veteen. Jos nesteseosta ei käytetä valmistusajankohtana, sitä voidaan säilyttää peitettyssä astiassa kylmässä (2–8 °C:ssa) enintään 24 tuntia. Ravista jääkaapista otettua nesteseosta 30 sekunnin ajan. Jos nesteseosta ei käytetä 24 tunnin kuluessa valmistamisesta, se on hävitettävä.

Nesteseoksen valmistaminen ja anto:

- Pane määrättyä annosta vastaava määrä kokonaisia kapseleita (enintään 5 kapselia) pieneen astiaan (tilavuudeltaan noin 20 ml tai 4 teelusikallista) tai mittaruiskuun (20 ml). Älä riko tai murskaa kapseleita.
- Lisää astiaan tai mittaruiskuun 3 ml nestettä. Odota 10 minuuttia, jotta kapselin kuori (ulkopinta) liukenee, ja sitten sekoita tai ravista seosta 3 minuutin ajan, kunnes kapselit ovat lienneet kokonaan.
 - Jos nesteseos valmistetaan mittaruiskuun, sulje ruisku korkilla, irrota mäntä ja lisää neste ruiskuun toisella ruiskulla tai tiputtimella. Kiinnitä mäntä takaisin paikalleen ennen sekoittamista.

- Juo nesteseos astiasta tai ota mittaruiskulla suoraan suuhun tai ravitsemusletkun kautta.
- Lisää seuraavaksi astiaan tai mittaruiskuun vielä 2 ml nestettä toisella ruiskulla tai tiputtimella. Pyöritä tai ravista nesteseosta ja ota se. Varmista, että koko annos on otettu, toistamalla tämä vaihe vähintään kahdesti, kunnes jäämiä ei enää näy.
- Ota kapselit suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

Kuinka kauan LENVIMAA otetaan

Yleensä tämän lääkkeen ottamista jatketaan niin kauan kuin siitä on hyötyä.

Jos otat enemmän LENVIMA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän LENVIMAA kuin sinun pitäisi, kerro välittömästi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa LENVIMA-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samaan aikaan) korvataksesi unohtuneen annoksen.

Jos unohdat ottaa annoksen, toimet määräytyvät sen perusteella, kuinka pitkä aika on seuraavaan annokseesi.

- Jos seuraavaan annokseesi on vähintään 12 tuntia: Ota väliin jäänyt annos heti, kun muistat. Ota sitten seuraava annos normaaliin aikaan.
- Jos seuraavaan annokseesi on alle 12 tuntia: Jätä väliin jäänyt annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos normaaliin aikaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro viipymättä lääkärille, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

- puutuneisuus tai heikkous kehon toisella puolella, voimakas päänsärky, kouristuskohtaus, sekavuus, puhumisvaikeudet, näkömuutokset tai huimaus – nämä voivat olla merkkejä aivohalvauksesta, aivoverenvuodosta tai voimakkaan verenpaineen nousun aiheuttamista aivo-oireista
- rintakipu tai paineen tunne rintakehällä, kipu käsivarsissa, selässä, niskassa tai leuassa, hengenahdistus, nopea tai epäsäännöllinen syke, yskiminen, sinerrys huulissa tai sormissa, voimakas väsymys – nämä voivat olla merkkejä sydänvaivoista, verihyytymästä keuhkoissa tai ilman vuotamisesta keuhkosta rintaonteloon, mikä estää keuhkon laajenemisen
- voimakas vatsakipu – tämä voi johtua suolen seinämän puhkeamasta tai fistelistä (reiästä suolessa, joka on putkimaista käytävää pitkin yhteydessä toiseen osaan elimistöäsi tai ihoasi)
- musta, tervamainen tai verinen uloste tai veren yskiminen – nämä voivat olla merkkejä sisäisestä verenvuodosta
- kellertävä iho tai silmänvalkuaisten kellertäminen (keltaisuus) tai väsymys, sekavuus, heikko keskittymiskyky – nämä voivat olla merkkejä maksaongelmista
- ripuli, pahoinvointi ja oksentelu – nämä ovat hyvin yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat muuttua vakaviksi, jos ne aiheuttavat kuivumista, sillä ne voivat silloin johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Lääkäri voi antaa sinulle lääkettä näiden haittavaikutusten lieventämiseksi.
- kipu suussa, hampaissa ja/tai leuassa, turvotus tai haavat suun sisäpinnoilla, leuan tunnottomuus tai raskas tunne leuassa tai hampaiden löystyminen – nämä saattavat olla leuan luuvaurioiden (luukuolion) merkkejä.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä, kun tätä lääkettä annetaan yksinään:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- korkea tai matala verenpaine
- ruokahaluttomuus tai painon lasku
- pahoinvointi ja oksentelu, ummetus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatusvaivat
- voimakas väsymys tai heikotus
- käheys
- säärtien turvotus
- ihottuma
- kuiva, kipeä tai tulehtunut suu, outo makuaistimus
- nivel- tai lihassärky
- huimaus
- hiustenlähtö
- verenvuoto (yleisimmin nenäverenvuoto, mutta myös muunlainen verenvuoto, esim. verta virtsassa, mustelmat, ienverenvuoto tai suolenseinämän verenvuoto)
- univaikkeudet
- muutokset virtsakokeiden proteiiniarvossa (koholla) ja virtsatieinfektiot (lisääntynyt virtsaamistarve ja kivulias virtsaaminen)
- päänsärky
- selkäsärky
- käsien ja jalkojen ihon punaisuus, arkuus ja turvotus (käsi-jalkaoireyhtymä)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (väsymys, painonnousu, ummetus, vilunväristykset, kuiva iho)
- muutokset verikokeiden kalium- ja kalsiumarvoissa (alhaiset)
- valkosolumäärän pieneneminen
- maksan toimintaa mittaavien verikokeiden tulosten muutokset
- alhainen veren verihiutalemäärä, mikä saattaa johtaa mustelmiin ja haavojen huonoon paranemiseen
- muutokset verikokeiden magnesiumarvoissa (alhaiset), kolesteroliarvoissa (koholla) ja tyreotropiiniarvossa (koholla)
- muutokset munuaisten toimintaa ja vajaatoimintaa koskevien verikokeiden arvoissa
- lipaasi- ja amylaasipitoisuuksien suureneminen (ruoansulatukseen osallistuvia entsyymejä).

Yleiset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ruumiinnesteiden menetys (kuivuminen)
- sydämentykytys
- ihon kuivuminen, paksuuntuminen ja kutina
- vatsan turvotus tai ilmavaivat
- sydänvaivat, verihyytymät keuhkoissa (hengitysvaikeudet, rintakipu) tai muissa elimissä
- maksan vajaatoiminta
- väsymys, sekavuus, heikko keskittymiskyky, tajuttomuus – nämä voivat olla maksan vajaatoiminnan merkkejä
- huonovointisuus
- sappirakkotulehdus
- aivohalvaus
- peräaukon fisteli (pieni peräaukon ja ympäröivän ihon välille muodostuva kanava).

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- kivulias infektio tai ärsytys peräaukon läheisyydessä
- lievä aivohalvaus
- maksavaurio
- ylävatsan vasemmalla puolella tuntuva kova kipu, johon saattaa liittyä kuumetta, vilunväireitä, pahoinvointia ja oksentelua (pernainfarkti)
- haimatulehdus

- haavojen paranemiseen liittyvät ongelmat
- leukaluun vauriot (luukuolio)
- paksusuolentulehdus (koliitti)
- lisämunuaisen tuottamien hormonien erityksen väheneminen.

Tuntemattomat (seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu LENVIMAN markkinoille tulon jälkeen, mutta niiden esiintymistiheyttä ei tunneta)

- muuntyyppiset fistelit (epänormaali yhteys kehon eri elinten välillä tai elimen ja ihon tai ihonalaisen rakenteen, kuten kurkun ja henkitorven, välillä). Oireet riippuvat fistelin sijainnista. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee uusia tai epätavallisia oireita, kuten yskimistä niellessä
- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot).

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä, kun tätä lääkettä annetaan yhdistelmähoitona pembrolitsumabin kanssa:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- muutokset virtsakokeiden proteiiniarvossa (koholla) ja virtsatieinfektiot (lisääntynyt virtsaamistarve ja kivulias virtsaaminen)
- alhainen veren verihutalemäärä, mikä saattaa johtaa mustelmiin ja haavojen huonoon paranemiseen
- valkosolumäärän pieneneminen
- punasolumäärän pieneneminen
- kilpirauhasen vajaatoiminta (väsymys, painonnousu, ummetus, vilunväristykset, kuiva iho) ja muutokset verikokeiden tyreotropiiniarvossa (koholla)
- kilpirauhasen liikatoiminta (oireita saattavat olla nopea syke, hikoilu ja painon lasku)
- muutokset verikokeiden kalsiumarvoissa (alhaiset)
- muutokset verikokeiden kaliumarvoissa (alhaiset)
- muutokset verikokeiden kolesteroliarvoissa (koholla)
- muutokset verikokeiden magnesiumarvoissa (alhaiset)
- ruokahaluttomuus tai painon lasku
- huimaus
- päänsärky
- selkäsärky
- kuiva, kipeä tai tulehtunut suu, outo makuaistimus
- verenvuoto (yleisimmin nenäverenvuoto, mutta myös muunlainen verenvuoto, esim. verta virtsassa, mustelmat, ienverenvuoto tai suolenseinämän verenvuoto)
- korkea verenpaine
- käheys
- pahoinvointi ja oksentelu, ummetus, ripuli, vatsakipu
- amylaasipitoisuuden suureneminen (ruoansulatukseen osallistuva entsyymi)
- lipaasipitoisuuden suureneminen (ruoansulatukseen osallistuva entsyymi)
- muutokset maksan toimintaa koskevien verikokeiden arvoissa
- muutokset munuaisten toimintaa koskevien verikokeiden arvoissa
- käsien ja jalkojen ihon punaisuus, arkuus ja turvotus (käsi-jalkaoireyhtymä)
- ihottuma
- nivel- tai lihassärky
- voimakas väsymys tai heikotus
- säärtien turvotus.

Yleiset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ruumiinnesteiden menetys (kuivuminen)
- univaikkeudet
- sydämentykytys

- matala verenpaine
- verihyytymät keuhkoissa (hengitysvaikeudet, rintakipu)
- haimatulehdus
- vatsan turvotus tai ilmavaivat
- ruoansulatusvaivat
- sappirakkotulehdus
- hiustenlähtö
- munuaisten vajaatoiminta
- huonovointisuus
- paksusuolentulehdus (koliitti)
- lisämunuaisen tuottamien hormonien erityksen väheneminen.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaus ja näkömuutokset
- aivohalvauksen merkit, kuten puutuneisuus tai heikkous kehon toisella puolella, voimakas päänsärky, kouristuskohtaus, sekavuus, puhumisvaikeudet, näkömuutokset tai huimaus
- lievä aivohalvaus
- sydänvaivan merkit, kuten rintakipu tai paineen tunne rintakehällä, kipu käsivarsissa, selässä, niskassa tai leuassa, hengenahdistus, nopea tai epäsäännöllinen syke, yskiminen, sinerrys huulissa tai sormissa ja voimakas väsymys
- vaikeat hengitysvaikeudet ja rintakipu, jotka johtuvat ilman vuotamisesta keuhkosta rintaonteloon, mikä estää keuhkon laajenemisen
- kivulias infektio tai ärsytys peräaukon läheisyydessä
- peräaukon fisteli (pieni peräaukon ja ympäröivän ihon välille muodostuva kanava)
- maksan vajaatoiminta tai maksavaurion merkit, kuten kellertävä iho tai silmänvalkuaisten kellertäminen (keltaisuus) tai väsymys, sekavuus, heikko keskittymiskyky
- ihon kuivuminen, paksuuntuminen ja kutina
- haavojen paranemiseen liittyvät ongelmat.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. LENVIMA-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä LENVIMA sisältää

- Vaikuttava aine on lenvatinibi.
 - LENVIMA 4 mg kovat kapselit: Yksi kova kapseli sisältää 4 mg lenvatinibia (mesilaattina).

- LENVIMA 10 mg kovat kapselit: Yksi kova kapseli sisältää 10 mg lenvatimibia (mesilaattina).
- Muut aineet ovat kalsiumkarbonaatti, mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituoitu hydroksipropyyliselluloosa, talkki. Kapselin kuori sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia (E171), keltaista rautaoksidia (E172), punaista rautaoksidia (E172). Painomuste sisältää sellakkaa, mustaa rautaoksidia (E172), kaliumhydroksidia, propyleeniglykolia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- 4 mg:n kapselissa on kellertävän punainen runko ja kellertävän punainen hattu. Pituus on noin 14,3 mm. Hattuun on merkitty mustalla musteella ”C” ja runkoon ”LENV 4 mg”.
- 10 mg:n kapselissa on keltainen runko ja kellertävän punainen hattu. Pituus on noin 14,3 mm. Hattuun on merkitty mustalla musteella ”C” ja runkoon ”LENV 10 mg”.
- Kapselit ovat polyamidista, alumiinista ja PVC:stä valmistetuissa läpipainopakkausissa, joissa on alumiininen läpipainofolio. Yhdessä pakkauksessa on 30, 60 tai 90 kovaa kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel:+370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Тел : +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: +372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārštāvniecība
Tel: +371 67450497

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.