

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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.

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, Munuaisten vajaatoiminta).

Annostus

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 keskivaikeat (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 0–1 tai lähtötilanteen tasolle.

Lenvatinibiin liittyvät toksisuudet (ks. taulukko 3): Haittavaikutuksen hävittyä tai lievennyttyä asteeseen 0–1 tai lähtötilanteen tasolle hoitoa tulee jatkaa pienennetyllä lenvatinibiannoksella taulukon 1 suosituksen mukaisesti.

Taulukko 1 Lenvatinibin suositellun vuorokausiannoksen muuttaminen DTC-potilailla^a

Annostaso	Vuorokausiannos	Kapselien määrä
Suosittu 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 ^a	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 keskivaikheet haittavaikutukset (esim. aste 1 tai 2) eivät yleensä edellytä lenvatinibihoidon keskeyttämistä, ellei hoito ole huonosti siedettyä optimaalisesta hallinnasta huolimatta. Tarkempia tietoja seurannasta, annoksen säätämisestä ja hoidon lopettamisesta on annettu taulukossa 2.

Taulukko 2 HCC-potilaiden annoksen säätäminen suositellusta lenvatinibin vuorokausiannoksesta

Aloitusannos		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).

Taulukko 3 Haittavaikutukset, jotka edellyttävät lenvatinibiannoksen säätämistä DTC- ja HCC-potilaille

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Toimenpide	Annoksen pienennys ja lenvatinibihoito uudelleen aloitus
Hypertensio	Aste 3 (optimaalisesta verenpaine- lääkityksestä huolimatta)	Hoidon keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0–2. Ks. tarkat ohjeet taulukosta 4 kohdassa 4.4.
	Aste 4	Hoidon lopetus	Ei aloiteta uudelleen.
Proteinuria	≥ 2 g / 24 h	Hoidon keskeytys	Lieventyessä alle 2 g:aan / 24 h.
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 enkefalopatiaoire- yhtymä (PRES) / reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia- oireyhtymä (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- tromboemboliat	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.
Muualla 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.

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Toimenpide	Annoksen pienennys ja lenvatinibioidon uudelleen aloitus
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

Iäkkäät potilaat

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, Muut erityisryhmät). 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. kohta 4.4). Ks. myös kohta 4.8, Muut erityisryhmät.

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, Muut erityisryhmät.

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.

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. myös kohta 4.8, Muut erityisryhmät.

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.

Iäkkäät potilaat

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

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. myös kohta 4.8, Muut erityisryhmät).

Antotapa

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

Lenvatinibikapselit voidaan vaihtoehtoisesti liuottaa pienessä lasissa niitä murskaamatta ruokalusikalliseen vettä tai omenamehua. Kapselit on jätettävä nesteeseen vähintään 10 minuutiksi ja niitä on hämmennettävä vähintään 3 minuuttia, jotta kapselien kuoret liukenevat. Suspensio on nieltävä. Juomisen jälkeen lasiin on lisättävä sama määrä vettä tai omenamehua (yksi ruokalusikallinen) ja hämmennettävä muutaman kerran. Tämä lisätty neste on nieltävä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Imetys, 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 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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 dissekatioita, 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. Antihypertensiolääkitystä 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 4 suositusten mukaisesti.

Taulukko 4 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.

Proteinuria

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu proteinuriaa, jota on yleensä esiintynyt hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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 nefroottista oireyhtymää. Lenvatinibihoito on lopetettava nefroottisen 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 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Raportit maksan vajaatoiminnasta koskivat yleensä potilaita, joilla oli etenevä metastaatinen 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.

Tarkka turvallisuuden seuranta on suositeltavaa, kun potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. myös 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 pienenemisen 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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 Hypertensio). 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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 kallonsisäistä 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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 ylittää 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Tyreotropiiniarvo (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.

Erityisryhmät

Käytöstä rodultaan 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 Muut erityisryhmät).

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.

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

Syöpöpotilailla 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 tuleamista 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, erittyykö 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 koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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 levatinibihoidon alkuvaiheessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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.

Haittavaikutusten luettelo

Samanlaisia haittavaikutuksia havaittiin DTC- ja HCC-potilaiden kliinisissä tutkimuksissa. DTC- ja HCC-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja lenvatinibin markkinoilletulon jälkeisessä käytössä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 5. Haittavaikutuksen esiintymistiheysluokka edustaa konservatiivisinta arviota esiintymistiheydestä näissä kahdessa ryhmässä.

Esiintymistiheydet:

- Hyvin yleinen (≥ 1/10)
- Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)
- Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on kussakin esiintymistiheysryhmässä esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5 Lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (MedDRA- sanasto *)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Virtsatieinfektio		Välilihan absessi	
Veri ja imukudos	Trombosytopenia ^a Leukopenia ^a Neutropenia ^a	Lymfopenia ^a	Pernainfarkti	
Umpieritys	Kilpirauhasen vajaatoiminta	Veren tyreotropiiniarvon kohoaminen [‡]		
Aineen-vaihdunta ja ravitseminen	Hypokalsemia [‡] Hypokalemia Painon lasku Ruokahalun heikentyminen	Kuivuminen Hypomagnesemia ^b Hyperkolesterolemia ^b		
Psykkiset häiriöt	Unettomuus			
Hermosto	Huimaus Päänsärky Makuhäiriö	Aivoverisuoni- tapahtuma [†]	Posteriorinen reversiibeli leukoencefalo- patiaoireyhtymä Monopareesi Ohimenevä aivoverenkierto- häiriö	
Sydän		Sydäninfarkti ^{c,‡} Sydämen vajaatoiminta QT-ajan pidentymä Ejektiofraktion pienentyminen		
Verisuonisto	Verenvuoto ^{d, †, ‡} Hypertensio ^{e, ‡} Hypotensio		Aortan dissekaatio *	

Elinjärjestelmä (MedDRA-sanasto [*])	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Ääntöhäiriö	Keuhkoembolia [‡]	Ilmarinta	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu ^f Oksentelu Pahoinvointi Suutulehdus ^g Suukipu ^h Ummetus Ylävatsavaivat Suun kuivuminen	Peräaukon fisteli Ilmavaivat Lipaasipitoisuuden suureneminen Amylaasipitoisuuden suureneminen	Haimatulehdus ^{i,†}	
Maksa ja sappi	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen ^{j,‡} Hypoalbuminemia ^{j,‡} Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu [‡] Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu [‡]	Maksan vajaatoiminta ^{‡,†} Maksan enkefalopatia ^{‡,†} Veren alkalisen fosfaatin kohoaminen Maksan toiminnan poikkeavuudet Gammaglutamyyli-transferaasin kohoaminen Sappirakkotulehdus	Maksasoluvauriot /maksatulehdus ^m	
Iho ja ihonalainen kudus	Palmoplantaarinen erythrodysestesia (käsi-jalkaoireyhtymä) Ihottuma Hiustenlähtö	Hyperkeratoosi		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Nivelsärky Lihassärky Raajakipu Luusto- ja lihaskipu			
Munuaiset ja virtsatiet	Proteinuria [‡]	Munuaisten vajaatoiminta ^{j,†} Munuaistoiminnan heikentyminen Veren kreatiniinin kohoaminen Veren urean kohoaminen	Nefroottinen oireyhtymä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys Voimattomuus Perifeerinen turvotus	Huonovointisuus	Heikentynyt haavan paraneminen [*]	Muualla kuin maha-suolikanavassa oleva fisteli ^k

*: *: Tunnistettu lenvatinibin markkinoilletulon jälkeisessä käytössä.

†: Käsittää myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

‡: Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 Valikoitujen hättävähäikutusten kuvaus.

Seuraavilla termeillä on yhdistetty merkitys:

- a: Trombosytopenia käsittää trombosytopenian ja verihiutalemäärän pienentymisen. Neutropenia käsittää neutropenian ja neutrofiilimäärän pienentymisen. Leukopenia käsittää leukopenian ja valkosolumäärän pienentymisen. Lymfopenia käsittää lymfopenian ja lymfosyyttimäärän pienentymisen.
- b: Hypomagnesemia käsittää hypomagnesemian ja veren magnesiumpitoisuuden pienentymisen. 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, hematuria, kontuusio, ulosteen verisyys, ienten verenvuoto, hiussuonipurkauumat, keuhkoverenvuoto, peräsuolen verenvuoto, verivirtsaisuus, mustelmat ja emättimen verenvuoto. Verenvuototermit, joita ilmeni vähintään viidellä HCC-tutkittavalla, olivat: nenäverenvuoto, hematuria, ienten verenvuoto, veriyskä, ruokatorven suonikohjujen verenvuoto, peräpukamien verenvuoto, suun verenvuoto, peräsuolen verenvuoto ja maha-suolikanavan yläosan 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, orofaryngeaalisen 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 sijaitsi mahalaukun ja suoliston ulkopuolella, kuten henkitorvessa, henki- ja ruokatorven välillä, ruokatorvessa, naisten sukupuolielimissä tai ihossa.

Valikoitujen hättävähäikutusten kuvaus

Hypertensio (ks. kohta 4.4)

DTC

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) hypertensiota (käsittää hypertension, 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.

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.

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.

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).

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 lenvatinibihoiton keskeytyksen tai pysyvän lopettamisen jälkeen.

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 tutkimuksissa, 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 %).

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 tutkimuksissa saaneen potilaan joukossa oli kymmenen kuolemaan johtavanutta valtimotromboemboliatapausta (0,5 %) (viisi sydäninfarktia ja viisi aivoverisuonitapahtumaa).

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 %), hematuria (6,5 %), kontuusio (4,6 %), ienten verenvuoto (2,3 %), ulosteen verisyys (2,3 %), peräsuolen verenvuoto (1,5 %), verenpurkauma (1,1 %), peräpukamien verenvuoto (1,1 %), kurkunpään 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 tutkimuksissa 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.

Hypokalsemia (ks. kohta 4.4 QT-ajan pidentymä)

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.

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.

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

Lenvatinibin käyttöön on yhdistetty fistelitapahtuksia, joista osa on johtanut kuolemaan. Mahan ja suoliston ulkopuolella sijaitsevia fisteleitä on raportoitu useassa eri käyttöaiheessa. Niiden ilmaantuminen on ajoittunut kahdesta viikosta yhteen vuoteen lenvatinibihoitoa 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.

Veren tyreotropiinin kohoaminen (ks. kohta 4.4 Tyreotropiinin suppression heikentyminen) / kilpirauhasen toimintahäiriöt

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.

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).

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 lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti. Myös valtimotromboemboliatapahtumia esiintyi enemmän tässä ikäryhmässä.

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 perifeeristä turvotusta, hypertensiota, väsymystä, käsi-jalkaoireyhtymää, proteinuriaa, trombosytopeniaa ja veren tyreotropiinin kohoamista.

HCC

Aasialaisilla potilailla esiintyi valkoihoisia potilaita enemmän proteinuriaa, neutrofiilimäärän pienentymistä, verihiutalemäärän pienentymistä, valkosolumäärän pienentymistä ja PPE-oireyhtymää, kun taas valkoihoisilla potilailla esiintyi enemmän väsymystä, maksan enkefalopatiaa, akuutteja munuaisvaurioita, ahdistusta, heikkoutta, pahoinvointia, trombosytopeniaa ja oksentelua.

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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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: L01XE29

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 edistäviä ja onkogeneesiin reitteihin liittyviä reseptorityrosiinikinaaseja, mukaan lukien fibroblastikasvutekijän (FGF) reseptorit FGFR1, 2, 3 ja 4 sekä verihitulekasvutekijän (PDGF) reseptorit PDGFR α , KIT ja RET.

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

Vaikka lenvatinibilla ei ole tehty suoranaisia tutkimuksia, hypertension vaikutusmekanismiin oletetaan välittyvän VEGFR2:n eston avulla verisuonten endoteelisoluissa. Samalla tavalla ilman suoranaisia tutkimuksia oletetaan myös proteiurian 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-täsmähoiton (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). Lähtötilan 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 lenvatinibihoitoa 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 vasteprosentti (täydellinen vaste + osittainen vaste) oli riippumattoman röntgenologisen arvion perusteella merkitsevästi (p < 0,0001) suurempi lenvatinibiryhmässä (64,8 %) kuin lumelääkeryhmässä (1,5 %). Lenvatinibihoitoa 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 6 Tehoa koskevat tulokset DTC-potilaista

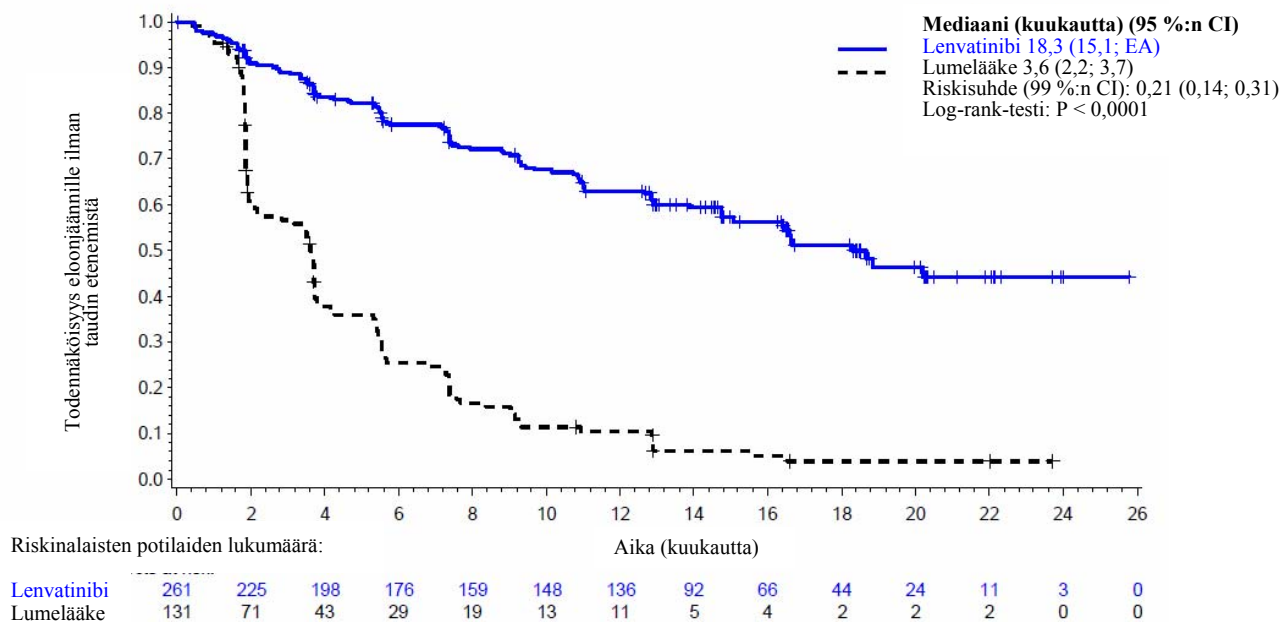
	Lenvatinibi N = 261	Lumelääke N = 131
Elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS)^a		
Etenemisten tai kuolemien lukumäärä (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n CI)	18,3 (15,1; EA)	3,6 (2,2; 3,7)
Riskisuhde (99 %:n CI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
P-arvo ^b	< 0,0001	
Potilaat, jotka olivat saaneet 0 aiempaa VEGF/VEGFR-täsmähoitoa (%)		
Etenemisten tai kuolemien lukumäärä	195 (74,7)	104 (79,4)
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n CI)	76	88
Riskisuhde (95 %:n CI) ^{b,c}	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 (%)		
Etenemisten tai kuolemien lukumäärä	66 (25,3)	27 (20,6)
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n CI)	31	25
Riskisuhde (95 %:n CI) ^{b,c}	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)
Kokonaiseloönjääntien 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 riskitehiyksiä mallilla.
- d: Arvioitu Kaplan-Meierin menetelmällä; 95 %:n luottamusväli luotiin yleistetyin Brookmeyerin ja Crowleyn menetelmän avulla potilailla, joilla oli paras kokonaisvaste (täydellinen tai osittainen vaste).
- e: Vaihdon vaikutusta ei korjattu.

Kuva 1 Kaplan-Meierin käyrä etenemisvapaasta elossaoloajasta – DTC



CI = luottamusväli, EA = ei arvioitavissa.

Hepatosellulaarinen karsinooma

Lenvatinibin kliininen tehokkuus ja turvallisuus on arvioitu kansainvälisessä, avoimessa, satunnaistetussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (REFLECT) potilailla, joilla on ei-resektoitavissa 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-resektoitavaan 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 sappitiehyeseen 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 7 ja kuva 2). Sijaispäätemuuttujien (surrogate endpoints) (PFS ja ORR) tulokset on esitetty alla taulukossa 7.

Taulukko 7: REFLECT-tutkimuksen tehokkuustulokset HCC-potilaista

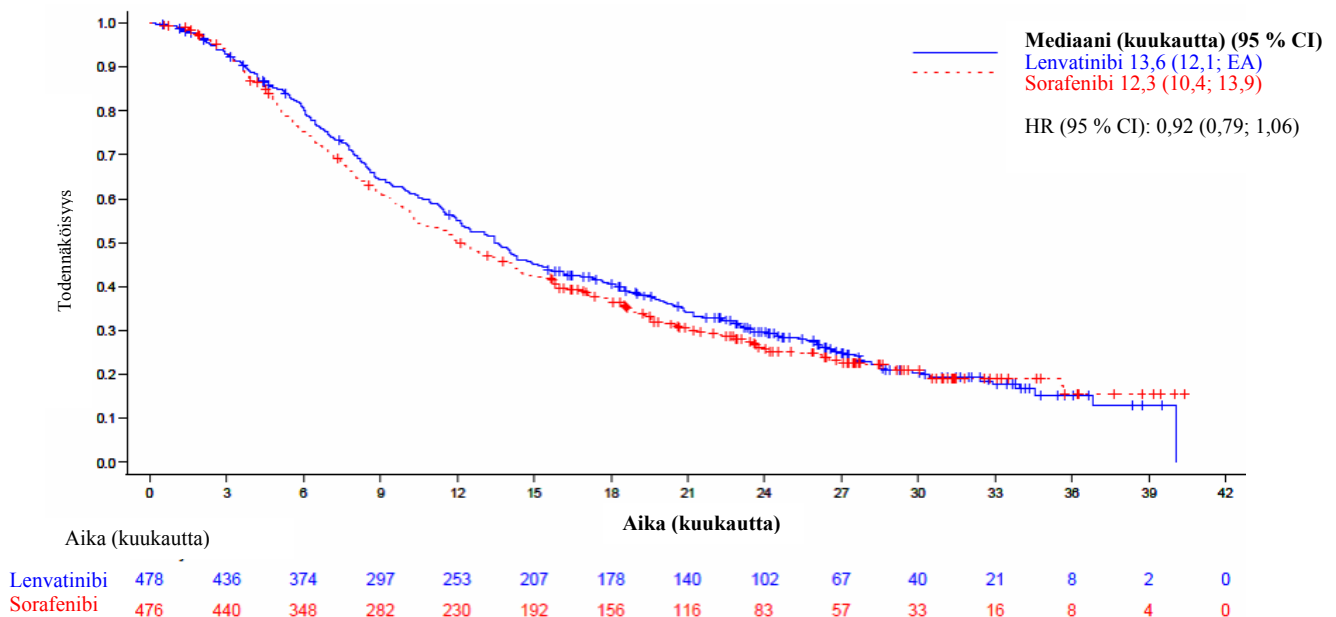
Tehoparametri	Hasardisuhde ^a ^b (95 %:n CI)	P-arvo ^d	Mediaani (95 %:n CI) ^c	
			Lenvatinibi (N = 478)	Sorafenibi (N = 476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	–	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS ^g (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	< 0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Prosenttiosuudet (95 %:n CI)	

Tehoparametri	Hasardisuhde ^a , ^b (95 %:n CI)	P-arvo ^d	Mediaani (95 %:n CI) ^e	
			Lenvatinibi (N = 478)	Sorafenibi (N = 476)
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	–	< 0,00001	41 % (36 %; 45 %)	12 % (9 %; 15 %)

Tietojen katkaisupäivä: 13. marraskuuta 2016.

- Hasardisuhde (HR) on esitetty lenvatinibilille verrattuna sorafenibiin, ja se perustuu Cox-malliin, joka sisältää hoitoryhmän yhtenä tekijänä.
- Ositettu (stratifioitu) alueittain (alue 1: Aasian–Tyynenmeren alue; alue 2: länsimaat), makroskooppinen porttilaskimoinvaasio tai leviäinen maksan ulkopuolelle tai molemmat (kyllä, ei), ECOG PS (0; 1) ja kehon paino (< 60 kg, ≥ 60 kg).
- Tulokset perustuvat vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.
- P-arvo on lenvatinibin versus sorafenibin paremmuustestistä.
- Kvartiilit on arvioitu Kaplan–Meierin menetelmällä, ja 95 %:n luottamusvälit (CI) on arvioitu yleistetyllä Brookmeyerin ja Crowleyn menetelmällä.
- Kokonaisvaste (response rate)= (täydellinen tai osittainen vaste)
- 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



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

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).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset lenvatinibin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa radiojodille resistentin erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidossa ja myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset lenvatinibin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) 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 indusioijilla 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 aldehydioksideasin 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 aldehydioksideasin avulla, demetylaatio CYP3A4:n avulla, glutationin konjugaatio, jossa O-aryyliryhmä (kloorifenyyliosa) eliminoituu, sekä näiden reittien yhdistelmät ja niitä seuraavat biotransformaatiot (esim. glukuronidaatio, glutationiosan hydrolyysi, kysteiniiniosan pilkkoutuminen sekä kysteinylyglysiiniin ja kysteiniin konjugaattien molekyyllinsäinen uudelleen ryhmittymisen ja sitä seuraava dimerisaatio). Nämä metaboliset reitit *in vivo* ovat yhdenmukaisia ihmisten biomateriaaleilla tehtyjen *in vitro* -kokeiden tulosten kanssa.

Kuljettajaproteiineilla tehdyt 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 aldehydioksideasitoimintaa 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 kolmannelta 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 kumulointuminen

Potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia ja joille annettiin yksittäisiä tai useita lenvatinibiannoksia

kerran päivässä, lenvatinibille 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 lenvatinibille 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. Annostussuosituksen, 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.

Lenvatinibille 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. Annostussuosituksen, 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 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 Kestoaika

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 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Saksa

E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. toukokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<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 Manufacturing Ltd
European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Iso-Britannia

Tai

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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 riskinhallintasuunnitelman 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

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
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1002/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

LENVIMA 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

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
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1002/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

LENVIMA 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. 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 LENVIMAA
3. Miten LENVIMAA otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LENVIMAN 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 karsinooman*) 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.

Miten LENVIMA toimii

LENVIMA estää reseptorityrosiiniinikinaaseiksi (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 LENVIMAA

Älä ota LENVIMAA, 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 LENVIMAA, 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.

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 tai 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 tulemistä 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 LENVIMAA 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.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Voit ottaa kapselit ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Niele kapselit kokonaisina veden kanssa tai liuotettuna. Liuota kapselit lisäämällä ruokalusikallinen vettä tai omenamehua pieneen lasiin ja asettamalla kapselit nesteeseen niitä murskaamatta. Anna niiden olla vähintään 10 minuuttia, ja sekoita sitten vähintään 3 minuuttia, jotta kapseleiden kuoret liukenevat. Juo seos. Lisää juomisen jälkeen lasiin sama määrä vettä tai omenamehua, pyöritä lasia ja niele neste.
- Ota kapselit suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.
- Hoitajien ei pidä avata kapseleita, jotta he välttyvät koskettamasta kapselin sisältöä.

Kuinka kauan LENVIMAA otetaan

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

Jos otat enemmän LENVIMAA kuin sinun pitäisi

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

Jos unohtat ottaa LENVIMAA

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

Jos unohtat 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. Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä tätä lääkettä ottavilla.

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.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia.

Muita haittavaikutuksia ovat:

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)
- univaikeudet
- muutokset virtsakokeiden proteiiniarvossa (koholla) ja virtsatieinfektiot (lisääntynyt virtsaamistarve ja kivulias virtsaaminen)
- päänsärky ja 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.

Yleiset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ruumiinnesteiden menetys (kuivuminen)
- sydämentykytytys
- 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)
- muutokset verikokeiden magnesiumarvoissa (alhaiset), kolesteroliarvoissa (koholla) ja tyreotropiiniarvossa (koholla)
- muutokset munuaisten toimintaa ja vajaatoimintaa koskevien verikokeiden arvoissa
- lipaasi- ja amylaasipitoisuuksien suureneminen (ruoansulatukseen osallistuvia entsyymejä).

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, vilunväreitä, pahoinvointia ja oksentelua (pernainfarkti)
- haimatulehdus
- haavojen paranemiseen liittyvät ongelmat
- aortan seinämän repeytymiseen ja sisäisen verenvuotoon liittyvä vaikea selkä-, rinta- tai vatsakipu.

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.

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. LENVIMAN 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 tule 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 lenvatinibia (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 kapselia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Iso-Britannia.

Tai

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

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)

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Latvija

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

United Kingdom

Eisai Europe Ltd.

Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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